

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

Hjælpestof:

Hver tablet indeholder 26,65 mg lactose (som lactosemonohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

Ferskenfarvet, bikonveks, oval, med et hjerte præget på den ene side, og nummeret 2775 præget på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension.

Denne faste dosiskombination er indiceret til voksne patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres adækvat med irbesartan eller hydrochlorthiazid alene (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kan administreres 1 gang dagligt med eller uden samtidig fødeindtagelse.

Dosistitrering af de enkelte komponenter (dvs. irbesartan og hydrochlorthiazid) kan anbefales.

Når en direkte ændring fra monoterapi til de faste kombinationer påtænkes, bør følgende retningslinjer overvejes:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg kan gives til patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilstrækkeligt med hydrochlorthiazid eller irbesartan 150 mg alene;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg kan gives til patienter, der er utilstrækkeligt regulerede med irbesartan 300 mg eller med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg kan gives til patienter, der er utilstrækkeligt regulerede med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg.

Højere doser end 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorthiazid, 1 gang dagligt, frarådes.

Om nødvendigt kan Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kombineres med andre antihypertensiva (se pkt. 4.5).

Nyrefunktionsnedsættelse: På grund af hydrochlorthiazid-komponenten anbefales Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ikke til patienter med alvorlig nyreinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min). Loop-diuretika er at foretrække frem for thiazider til denne patientgruppe.

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med nedsat nyrefunktion, hvis den renale kreatininclearance er ≥ 30 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4).

Leverfunktionsnedsættelse: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS er ikke indiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion. Thiazider skal anvendes med forsigtighed til patienter med leverfunktionsnedsættelse. Dosisjustering af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS til patienter med mild eller moderat leverfunktionsnedsættelse er ikke nødvendig (se pkt. 4.3).

Ældre patienter: Dosisjustering af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS til ældre patienter er ikke nødvendig.

Børn: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS frarådes til behandling af børn og unge pga. manglende viden om sikkerhed og virkning.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne (se pkt. 6.1) eller over for andre sulfonamiderivater (hydrochlorothiazid er et sulfonamiderivat).
- Graviditet i 2. eller 3. trimester (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Alvorlig nyrefunktionsnedsættelse (kreatininclearance < 30 ml/min),
- Refraktær hypokaliæmi, hypercalcæmi,
- Alvorlig leverfunktionsnedsættelse, biliær cirrhose og cholestase.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hypotension - patienter med hypovolæmi: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS er kun sjældent blevet associeret med symptomatisk hypotension hos hypertensive patienter uden andre risikofaktorer for hypotension. Symptomatisk hypotension kan forventes at optræde hos patienter med hypovolæmi og/eller hyponatriæmi forårsaget af kraftig diuretisk behandling, nedsat saltindtag gennem kosten, diarré eller opkastning. Sådanne tilstande skal korrigeres inden initiering af behandling med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Renal arteriellenose - Renovaskulær hypertension: Der er øget risiko for alvorlig hypotension og nyreinsufficiens, hvis patienter med bilateral nyrearteriellenose, eller stenose af arterien til den eneste fungerende nyre, behandles med angiotensin-konverterende enzymhæmmere eller angiotensin-II receptor-antagonister. Selvom dette ikke er dokumenteret for Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, kan der forventes en tilsvarende effekt.

Nyrefunktionsnedsættelse og nyretransplantation: Når Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales periodisk monitorering af serum-kalium, serum-kreatinin og serum-urinsyre-niveauer. Der er ingen erfaring med administration af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS til nyligt nyretransplanterede patienter. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS må ikke anvendes til patienter med alvorlig nyrefunktionsnedsættelse (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3). Der kan forekomme thiaziddiuretika-associeret azotæmi hos patienter med nedsat nyrefunktion. Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion, hvis kreatininclearance er ≥ 30 ml/min. Dog skal denne faste dosis-kombination gives med forsigtighed til patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 30 ml/min, men < 60 ml/min).

Nedsat leverfunktion: Thiazider skal anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion eller progressiv leversygdom, da mindre ændringer af væske- og elektrolytbalancen kan fremskynde hepatisk koma. Der er ingen klinisk erfaring med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS hos patienter med nedsat leverfunktion.

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati: Som ved behandling med andre vasodilatorer skal der udvises ekstra forsigtighed hos patienter, der lider af aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær aldosteronisme: Patienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensive stoffer, der virker gennem hæmning af renin-angiotensinsystemet. Derfor frarådes brug af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Metabolisk og endokrin virkning: Thiazidbehandling kan svække glukosetolerancen. Hos diabetespatienter kan være nødvendig at justere dosis af insulin og af orale hypoglykæmiske lægemidler. Latent diabetes mellitus kan blive manifest under thiazidbehandling. Thiazidbehandling er associeret med forhøjede kolesterol- og triglycerid-niveauer. Der er dog rapporteret minimal eller ingen effekt ved en dosis på 12,5 mg, som findes i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Der kan forekomme hyperurikæmi, eller regulær urinsyreigt kan blive fremskyndet, hos visse patienter i thiazidbehandling.

Elektrolytforstyrrelser: Som for alle patienter i diuretisk behandling, skal der med passende mellemrum foretages periodisk kontrol af serum-elektrolytter.

Thiazider, inklusive hydrochlorthiazid, kan medføre væske- eller elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi, hyponatriæmi og hypokloræmisk alkalose). Advarselstegn på væske- eller elektrolytforstyrrelser kan være mundtørhed, tørst, svækkelse, sløvhed, døsighed, rastløshed, muskelsmerter eller kramper, muskulær træthed, hypotension, oliguri, takykardi og gastrointestinale forstyrrelser, såsom kvalme og opkastning.

Selvom thiaziddiuretika kan udvikle hypokaliæmi, kan samtidig behandling med irbesartan reducere diuretika-induceret hypokaliæmi. Risikoen for hypokaliæmi er størst hos patienter med levercirrhose, patienter med hyppig vandladning, patienter der indtager utilstrækkelig mængde elektrolytter oralt, og hos patienter i samtidig behandling med kortikosteroider eller ACTH. Omvendt kan der opstå hyperkaliæmi på grund af irbesartankomponenten i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Det er især tilfældet ved nyrefunktionsnedsættelse og/eller hjertesygdom og diabetes mellitus. Adækvat monitorering af serum-kalium anbefales hos patienter i risikogruppen. Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud eller kaliumholdige saltsubstitutioner skal derfor gives med forsigtighed sammen med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (se pkt. 4.5).

Der er ingen tegn på, at irbesartan reducerer eller forebygger diuretika-induceret hyponatriæmi. Kloridmangel er generelt beskeden og kræver normalt ingen behandling.

Thiazider kan sænke urin-calciumudskillelsen og forårsage intermitterende og let forhøjelse af serum-calcium uden kendte forstyrrelser af calciummetabolismen. Markant hypercalcæmi kan være tegn på skjult hyperparathyreoidisme. Thiazidbehandling skal seponeres, før parathyreoideafunktionen undersøges.

Der er ved behandling med thiazider påvist øget urinudskillelse af magnesium, som kan medføre hypomagnesiæmi.

Lithium: Kombination af Lithium og Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS frarådes (se pkt. 4.5).

Doping-test: Indholdet af hydrochlorthiazid i dette lægemiddel kan medføre et positivt fund ved en doping-test.

Generelt: Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion hovedsageligt afhænger af renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet (fx patienter med alvorlig hjersteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, inklusive nyrearteriestenose), er behandling med angiotensin-konverterende enzymhæmmere eller angiotensin-II recepterantagonister, der påvirker dette system, blevet forbundet med akut hypotension, azotæmi, oliguri og i sjældne tilfælde akut nyresvigt. Ved behandling med et antihypertensivt stof kan en voldsom sænkning af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom medføre myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Der kan forekomme overfølsomhedsreaktioner over for hydrochlorthiazid hos patienter med eller uden allergisk eller bronkial astma-anamnese. Sandsynligheden er dog større hos patienter med allergisk eller bronkial astma-anamnese.

Der er rapporteret exacerbation eller provokation af systemisk lupus erythematosus ved brug af thiaziddiuretika.

Der er rapporteret fotosensitivitetsreaktioner med thiazid-diuretika (se pkt. 4.8). Det anbefales at stoppe behandlingen, hvis fotosensitivitetsreaktioner opstår under behandlingen. Hvis det er nødvendigt at genoptage diuretika-behandlingen, anbefales det at beskytte udsatte områder mod sol og kunstige UVA-stråler.

Graviditet: Behandling med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAer) bør ikke påbegyndes under graviditet. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRA skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRA seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Lactose: Dette lægemiddel indeholder lactose. Patienter med sjældne arvelige problemer med galactoseintolerans, Lapp-lactase eller glucose-galactosemalabsorption bør ikke anvende dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre antihypertensive stoffer: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSs antihypertensive virkning kan øges ved samtidig administration af andre antihypertensive stoffer. Irbesartan og hydrochlorthiazid (i doser på op til 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorthiazid) er administreret samtidig med andre antihypertensive stoffer, inklusive calcium-blokkere og beta-adrenerge blokkere, uden problemer. Forudgående behandling med store doser diuretika kan resultere i hypovolæmi og risiko for hypotension, når der påbegyndes behandling med irbesartan med eller uden thiaziddiuretika (se pkt. 4.4).

Lithium: Der er blevet rapporteret reversibel øgning af serum-lithiumkoncentrationer og toksicitet ved samtidig administration af lithium og angiotensin-konverterende enzymhæmmere. Med irbesartan er en lignende effekt hidtil kun rapporteret i meget sjældne tilfælde. Derudover reducerer thiazider nyreclearance af lithium og dermed øges risikoen for lithiumtoksicitet ved behandling med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Derfor frarådes kombination af lithium og Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (se pkt. 4.4). Såfremt samtidig administration skønnes nødvendig, anbefales det at kontrollere serum-lithiumværdier omhyggeligt.

Lægemidler der påvirker kalium: Den kalium-depleterende virkning af hydrochlorthiazid dæmpes af irbesartans kalium-besparende effekt. En sådan indvirkning af hydrochlorthiazid på serum-kalium kan dog forventes at blive forstærket af andre stoffer associeret med kaliumtab og hypokaliæmi (fx andre kalium-diuretika, laxantia, amphotericin, carbenoxolon, penicillin G natrium). Baseret på erfaringer med andre præparater, som dæmper renin-angiotensinsystemet, har det omvendt vist sig, at samtidig brug af kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre præparater, der kan øge serum-kalium, fx heparinnatrium, kan øge serum-kalium. For risikopatienter anbefales tilstrækkelig monitorering af serum-kalium (se pkt. 4.4).

Lægemidler der påvirkes af serum-kaliumforstyrrelser: Det anbefales at måle serum-kalium periodisk, når Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS administreres sammen med lægemidler, der påvirkes af serum-kaliumforstyrrelser (fx digitalisglykosider, antiarytmika).

Nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler: Når angiotensin II-antagonister administreres samtidig med nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (fx selektive COX-2-hæmmere, acetylsalicylsyre (> 3 g/dag) og non-selektive NSAID) kan den antihypertensive virkning svækkes. Som det er tilfældet med ACE-hæmmere, kan samtidig anvendelse af angiotensin II-antagonister og NSAID medføre øget risiko for forværring af nyrefunktionen, herunder muligt akut nyresvigt samt øgning af serum-kalium. Det gælder især hos patienter, som i forvejen har dårlig nyrefunktion. Der skal udvises forsigtighed, når denne kombination anvendes, især hos ældre. Patienterne skal være tilstrækkeligt hydrerede. Det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen efter samtidig behandling er initieret og periodisk derefter.

Yderligere information om irbesartaninteraktioner: Irbesartans farmakokinetik er i kliniske forsøg ikke blevet påvirket af hydrochlorthiazid. Irbesartan metaboliseres hovedsageligt af CYP2C9 og i mindre udstrækning ved glucuronidering. Der er ikke observeret signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig administration af irbesartan og warfarin, et lægemiddel, som metaboliseres af CYP2C9. Effekten af CYP2C9-induktorer, som fx rifampicin på irbesartans farmakokinetik er ikke evalueret. Digoxins farmakokinetik blev ikke ændret ved samtidig administration af irbesartan.

Yderligere information om hydrochlorthiazids interaktioner: Ved samtidig administration kan følgende stoffer give anledning til interaktioner med thiaziddiuretika:

Alkohol: Der kan forekomme forstærket ortostatisk hypotension;

Antidiabetiske lægemidler (orale stoffer og insuliner): Det kan være nødvendigt at dosisjustere den antidiabetiske behandling (se pkt. 4.4);

Colestyramin og colestipolresiner: Absorption af hydrochlorthiazid nedsættes ved tilstedeværelse af anioneresiner;

Kortikosteroider, ACTH: Elektrolytdepletion, specielt hypokaliæmi, kan forstærkes;

Digitalis glykosider: Thiazidinduceret hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi øger forekomsten af digitalisinducerede kardielle arytmier (se pkt. 4.4);

Non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler: Administration af et non-steroidt antiinflammatorisk lægemiddel kan reducere den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive virkning af thiaziddiuretika hos nogle patienter;

Aminer der sænker blodtrykket (fx noradrenalin): Virkningen af aminer, der sænker blodtrykket kan nedsættes, men ikke tilstrækkeligt til at udelukke deres anvendelse;

Nondepolariserende skelet/muskel-relaxanter (fx tubocurarin): Virkningen af nondepolariserende skelet/muskel-relaxanter kan forstærkes af hydrochlorthiazid;

Lægemidler mod urinsyreigt: Det kan være nødvendigt at justere dosis af lægemidlet mod urinsyreigt, da hydrochlorthiazid kan øge niveauet af urinsyre i serum. Det kan være nødvendigt, at øge dosis af probenecid eller sulfinpyrazon. Samtidig administration af thiaziddiuretika kan øge hyppigheden af overfølsomhedsreaktioner over for allupurinol;

Calciumsalte: Thiaziddiuretika kan øge serum-calciumniveauet på grund af nedsat udskillelse. Hvis der gives calciumsupplement eller calciumbesparende lægemiddel (fx D-vitamin), skal serum-calciumniveauet måles, og calcium-dosis justeres herefter;

Andre interaktioner: Den hyperglykæmiske effekt af beta-blokkere og diazoxid kan forstærkes af thiazider. Antikolinerge stoffer (fx atropin, beperiden) kan øge biotilgængeligheden af thiaziddiuretika ved at nedsætte den gastrointestinale bevægelighed og ventrikeltømningshastigheden. Thiazider kan øge risikoen for bivirkninger forårsaget af amantidin. Thiazider kan reducere nyreudskillelsen af cytotoxiske stoffer (fx cyklofosamid, methotrexat) og forstærke deres myelosuppressive effekt.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet:

AIIRAer bør ikke anvendes under graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Anvendelsen af AIIRA er kontraindiceret under graviditetens anden og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske data vedrørende risikoen for teratogenicitet efter anvendelse af ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er ikke entydige. Imidlertid kan en lille øget risiko ikke udelukkes. Der findes ingen kontrollerede epidemiologiske data vedrørende risikoen med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAer), men lignende risici kan findes for denne lægemiddelgruppe. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRAer skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRAer seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes.

Det er kendt, at eksponering for behandling med AIIRA under anden og tredje trimester kan inducere human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, hæmning af kraniets knogledannelse) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkalæmi) (se pkt. 5.3).

Hvis der er givet angiotensin II-receptor-antagonister under graviditetens anden trimester, anbefales ultralydskontrol af nyrefunktionen og kraniet.

Spædbørn, hvis mødre har taget angiotensin II-receptor-antagonister skal observeres omhyggeligt for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

Thiazider passerer placentabarrieren og findes i navlesnorsblod. De kan forårsage nedsat placentaperfusion, elektrolytforstyrrelser hos fostret og muligvis også andre reaktioner, der er forekommet hos voksne. Der er rapporteret tilfælde af neonatal trombocytopeni eller føtal/neonatal gulsot ved maternel thiazidbehandling. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS indeholder hydrochlorthiazid og kan derfor ikke anbefales under graviditetens første trimester. Forud for planlagt graviditet skal der skiftes til anden passende behandling.

Amning:

Da der ikke foreligger oplysninger om anvendelse af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS under amning, frarådes brugen af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, og andre behandlinger med en mere veletableret sikkerhedsprofil for anvendelse under amning foretrækkes. Dette gælder især ved amning af nyfødte eller for tidligt fødte børn.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. På baggrund af de farmakodynamiske egenskaber er det dog usandsynligt, at Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vil påvirke denne evne. Ved bilkørsel eller betjening af maskiner, skal der tages hensyn til, at der kan opstå svimmelhed eller træthed under behandling.

4.8 Bivirkninger

Kombination af irbesartan/hydrochlorthiazid:

Tabel 1 viser hyppigheden af bivirkninger rapporteret efter markedsføring og bivirkninger observeret i placebokontrollerede studier, hvor 898 hypertensive patienter blev behandlet med forskellige doser (interval: 37,5 mg/6,25 mg til 300 mg/25 mg irbesartan/hydrochlorthiazid).

Hyppigheden af uønskede hændelser anført nedenfor defineres i henhold til følgende konventioner: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$).

Tabel 1: Bivirkninger fra placebokontrollerede studier, og bivirkninger rapporteret efter markedsføring*

<i>Undersøgelser:</i>	Almindelig:	Øget serum carbamid, kreatinin og kreatinkinase
	Ikke almindelig:	Fald i serum kalium og natrium
<i>Hjerte:</i>	Ikke almindelige:	Synkope, hypotension, takykardi, ødem
<i>Nervesystemet:</i>	Almindelig:	Svimmelhed

	Ikke almindelig:	Ortostatisk svimmelhed
	Ikke kendt:	Hovedpine
<i>Øre og labyrint:</i>	Ikke kendt:	Tinnitus
<i>Luftveje, thorax og mediastinum:</i>	Ikke kendt:	Hoste
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	Almindelig:	Kvalme/opkastning
	Ikke almindelig:	Diarré
	Ikke kendt:	Dyspepsi, smagsforstyrrelse
<i>Nyrer og urinveje:</i>	Almindelig:	Abnorm vandladning
	Ikke kendt:	Nedsat nyrefunktion inklusive isolerede tilfælde af nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4)
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	Ikke almindelig:	Hævelse af ekstremiteter
	Ikke kendt:	Artralgi, myalgi
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	Ikke kendt:	Hyperkalæmi
<i>Vaskulære sygdomme:</i>	Ikke almindelig:	Rødme
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	Almindelig:	Træthed
<i>Immunsystemet:</i>	Ikke kendt:	Sjældne tilfælde af overfølsomhedsreaktioner som fx angioødem, udslæt og urticaria
<i>Lever og galdeveje:</i>	Ikke kendt:	Hepatitis, abnorm leverfunktion
<i>Det reproduktive system og mammae:</i>	Ikke almindelig:	Seksuel dysfunktion, ændret libido

*Hyppigheden af bivirkninger rapporteret efter markedsføring er angivet som "ikke kendt".

Yderligere information om de individuelle stoffer: Udover ovenfor nævnte bivirkninger for kombinationspræparatet, kan andre tidligere rapporterede bivirkninger i forbindelse med ét af de individuelle stoffer være potentielle bivirkninger ved Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Tabel 2 og 3 viser bivirkningerne af de individuelle stoffer i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Tabel 2: Bivirkninger rapporteret ved anvendelse af **irbesartan** alene

<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	Ikke almindelig:	Brystsmerter
---	------------------	--------------

Tabel 3: Bivirkninger (uden hensyn til forbindelse med lægemidlet) rapporteret ved anvendelse af **hydrochlorthiazid** alene

<i>Undersøgelser:</i>	Ikke kendt:	Elektrolytforstyrrelser (inklusive hypokaliæmi og hyponatriæmi, se pkt. 4.4), hyperurikæmi, glukosuri, hyperglykæmi, stigning i kolesterol og triglycerider
<i>Hjerte:</i>	Ikke kendt:	Hjertearytmi
<i>Blod og lymfesystem:</i>	Ikke kendt:	Aplastisk anæmi, knoglemarvsdepression, neutropeni/agranulocytose, hæmolytisk anæmi, leukopeni, trombocytopeni
<i>Nervesystem:</i>	Ikke kendt:	Svimmelhed, paræstesier, uklarhed, rastløshed
<i>Øjne:</i>	Ikke kendt:	Forbigående sløret syn, xanthopsia
<i>Luftveje, thorax og mediastinum:</i>	Ikke kendt:	Åndenød (inklusive pneumoni og pulmonalt ødem)
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	Ikke kendt:	pancreatitis, anorexia, diarrhoea, constipation, gastric irritation, sialadenitis, loss of appetite
<i>Nyrer og urinveje:</i>	Ikke kendt:	Interstitiel nefritis, nyreinsufficiens

<i>Hud og subkutane væv:</i>	Ikke kendt:	Anafylaktiske reaktioner, toksisk epidermal nekrolyse, nekrotiserende angitis (vasculitis, kutan vasculitis), kutan lupus erythematosus-lignende reaktioner, reaktivering af kutan lupus erythematosus, fotosensitivitetsreaktioner, udslæt, urticaria
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	Ikke kendt:	Svækkelse, muskelspasmer
<i>Vaskulære sygdomme:</i>	Ikke kendt:	Postural hypotension
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	Ikke kendt:	Feber
<i>Lever og galdeveje:</i>	Ikke kendt:	Gulsot (intrahepatisk kolestatisk gulsot)
<i>Psykiske forstyrrelser:</i>	Ikke kendt:	Depression, søvnforstyrrelser

De dosisafhængige bivirkninger med hydrochlorthiazid (specielt elektrolytforstyrrelser) kan øges ved anvendelse af højere dosis af hydrochlorthiazid.

4.9 Overdosering

Der foreligger ikke specifikke oplysninger om behandling af overdosering med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Patienten skal monitoreres tæt, og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Behandlingen afhænger af, hvor længe det er siden, stoffet blev indtaget og graden af symptomer. Foreslåede tiltag omfatter induktion af opkastning og/eller gastrisk udskylning. Aktivt kul kan være nyttig til behandling af overdosering. Serum-elektrolytter og kreatinin monitoreres tæt. Ved hypotension lægges patienten i rygleje og salt- og væsketilskud administreres straks.

Hypotension og takykardi forventes at være de mest sandsynlige symptomer på irbesartan-overdosering. Bradykardi kan dog ligeledes forekomme.

På grund af voldsom diurese medfører overdosis af hydrochlorthiazid elektrolyt-depletion (hypokaliæmi, hypochloræmi, hyponatriæmi) og dehydrering. De mest almindelige tegn og symptomer på overdosering er kvalme og somnolens. Hypokaliæmi kan medføre muskelkramper og/eller medvirke til kardiell arytmi, som er forbundet med samtidig anvendelse af digitalisglykosider eller visse antiarytmiske lægemidler.

Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse. Det er ikke fastlagt i hvor stor udstrækning hydrochlorthiazid fjernes ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: angiotensin-II antagonist, kombinationer.
ATC-kode: C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS er en kombination af en angiotensin-II receptorantagonist, irbesartan, og et thiaziddiuretikum, hydrochlorthiazid. Kombinationen af disse stoffer medfører en større reduktion af blodtrykket, end der opnås med hver komponent alene.

Irbesartan er en potent, oral aktiv, selektiv angiotensin-II receptor (AT₁ undergruppe) antagonist. Stoffet antages at blokere alle virkninger af angiotensin-II, som bliver medieret af AT₁ receptoren, uafhængigt af angiotensin-II-syntesens kilde eller rute. Den selektive antagonisme mod angiotensin-II (AT₁) receptorerne resulterer i enforhøjelse af plasma-renin- og angiotensin-II-niveauerne og i nedsat aldosteron i plasma. Serum-kalium påvirkes ikke nævneværdigt, når irbesartan

administreres alene ved de anbefalede doser til patienter, uden udvikling af elektrolytforstyrrelser (se pkt. 4.4 og 4.5). Irbesartan hæmmer ikke ACE (kininase-II), et enzym, som producerer angiotensin-II og også nedbryder bradykinin til inaktive metabolitter. Irbesartan kræver ingen metabolisk aktivering for at blive aktivt.

Hydrochlorthiazid er et thiaziddiuretikum. Mekanismen for thiaziddiuretikas antihypertensive virkning er ikke afklaret. Thiazider påvirker den renale tubulære mekanisme for elektrolyt-reabsorption og øger udskillelsen af natrium og chlorid i omtrent ækvivalente mængder. Den diuretiske virkning af hydrochlorthiazid reducerer plasmavolumen, øger plasma-reninaktiviteten, øger aldosteron-udskillelsen med heraf følgende øget urinært kalium- og bikarbonat-tab og nedsat serum-kalium. Samtidig administration af irbesartan ændrer det kalium-tab, der er forbundet med disse diuretika, formodentligt ved at blokere renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Ved behandling med hydrochlorthiazid starter diuresen inden for 2 timer og toppe efter ca. 4 timer, mens virkningen varer ved i ca. 6-12 timer.

Kombinationen af hydrochlorthiazid og irbesartan giver en dosisrelateret additiv reduktion af blodtrykket over hele det terapeutiske dosisinterval for de enkelte lægemidler. Tillæg af 12,5 mg hydrochlorthiazid til 300 mg irbesartan, 1 gang dagligt hos patienter, der ikke er adækvat behandlet med 300 mg irbesartan alene, medførte yderligere placebo-korrigeret diastolisk blodtryksreduktion ved laveste måling (24 timer efter dosis) på 6,1 mmHg. Kombinationen af 300 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid medførte en total placebo-korrigeret systolisk/diastolisk reduktion på op til 13,6/11,5 mmHg.

Begrænsede kliniske data (7 patienter ud af 22) tyder på, at patienter, som ikke er tilstrækkelig regulerede med 300 mg/12,5 mg-kombinationen, kan respondere ved dosisøgning til 300/25 mg. Der er hos disse patienter observeret en øgning i blodtryksreduktionen for såvel systolisk blodtryk (SBP) som diastolisk blodtryk (DBP) (henholdsvis 13,3 mmHg og 8,3 mmHg).

Dosering 1 gang dagligt med 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid gav en systolisk/diastolisk gennemsnitlig placebojusteret blodtryksreduktion ved laveste måling (24 timer efter dosis) på 12,9/6,9 mmHg hos patienter med let til moderat hypertension. Den maksimale effekt blev opnået efter 3-6 timer. Ved ambulant blodtrykskontrol medførte kombinationen af 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid, 1 gang dagligt, en vedvarende reduktion af blodtrykket over en 24 timers periode med en gennemsnitlig 24 timers placebo-korrigeret systolisk/diastolisk reduktion på 15,8/10,0 mmHg. Forholdet mellem den laveste og den maksimale effekt af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg var 100%, når blodtrykket blev monitoreret ambulant. Forholdet mellem den laveste og den maksimale effekt var henholdsvis 68% og 76% for Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg og Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg, når effekten blev målt med blodtryksmanchet ved kontrolbesøg. Disse 24-timers resultater blev observeret uden at, der opstod overdreven reduktion af blodtrykket på det maksimale niveau. De er sammenlignelige med den sikre og effektive reduktion af blodtrykket, som opnås med dosering 1 gang dagligt.

Hos patienter, der ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med 25 mg hydrochlorthiazid alene, gav et tillæg af irbesartan en yderligere placebo-korrigeret systolisk/diastolisk gennemsnitlig reduktion på 11,1/7,2 mmHg.

Den blodtryksnedsættende effekt af irbesartan i kombination med hydrochlorthiazid viser sig efter første dosis og varer ved i 1-2 uger, med maksimal effekt efter 6-8 uger. I langsigtede opfølgingsstudier blev virkningen af irbesartan/hydrochlorthiazid opretholdt i mere end 1 år. Der er hverken observeret rebound-hypertension for irbesartan eller hydrochlorthiazid. Dette er dog ikke undersøgt specifikt for Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Effekten af en kombinationsbehandling med irbesartan og hydrochlorthiazid på morbiditet og mortalitet er ikke undersøgt. Epidemiologiske undersøgelser har vist, at langtidsbehandling med hydrochlorthiazid reducerer risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Virkningen af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS afhænger ikke af alder eller køn. Som med andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensinsystemer, har sorte, hypertensive patienter betydelig mindre respons på enkeltstofbehandling med irbesartan. Når irbesartan administreres samtidig med en lille dosis hydrochlorthiazid (fx 12,5 mg dagligt), nærmer det antihypertensive respons hos sorte patienter sig det, der ses hos hvide.

Et randomiseret, dobbeltblindt, aktivt kontrolleret, parallelt multicenterforsøg af 8 ugers varighed har evalueret effekten og sikkerheden af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS som initial behandling ved svær hypertension (defineret som SeDBT ≥ 110 mmHg). Ialt 697 patienter randomiseredes i forholdet 2:1 til irbesartan/hydrochlorthiazid 150 mg/12,5 mg eller irbesartan 150 mg, og med systematisk titrering (inden evaluering af respons på den lavere dosis) efter 1 uge til henholdsvis irbesartan/hydrochlorthiazid 300 mg/25 mg eller irbesartan 300 mg.

58% af de inkluderede patienter var mænd. Gennemsnitsalderen var 52,5 år; 13% var ≥ 65 år, og kun 2% var ≥ 75 år. 12% af patienterne var diabetikere, 34% var hyperlipidæmiske, og den hyppigste kardiovaskulære tilstand var stabil angina pectoris hos 3,5% af patienterne.

Det primære formål med forsøget var at sammenligne andelen af patienter hvis SeDBT var kontrolleret (SeDBT < 90 mmHg) ved Uge 5. 47,2% af patienterne i kombinationsbehandling nåede et dal-SeDBT < 90 mmHg sammenlignet med 33,2% af patienterne behandlet med irbesartan ($p = 0,0005$). Det gennemsnitlige blodtryk ved baseline var ca. 172/113 mmHg i begge behandlingsgrupper. Faldet i SeSBT/SeDBT ved 5 uger var henholdsvis 30,8/24,0 mmHg og 21,1/19,3 mmHg for irbesartan/hydrochlorthiazid og irbesartan ($p < 0,0001$).

Typen og forekomsten af de bivirkninger, der er indberettet hos patienter, som har modtaget behandling med kombinationen, svarede til bivirkningsprofilen for patienter i enkeltstofbehandling. Der blev under den 8-uger lange behandlingsperiode ikke indberettet tilfælde af syncope i nogen af behandlingsgrupperne. Henholdsvis 0,6% og 0% af patienterne oplevede hypotension og henholdsvis 2,8% og 3,1% oplevede svimmelhed i ved kombinationsbehandling og enkeltstofbehandling.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Samtidig administration af hydrochlorthiazid og irbesartan har ingen effekt på de 2 lægemidlers farmakokinetik.

Irbesartan og hydrochlorthiazid er oralt aktive stoffer, som ikke kræver biotransformation for at være aktive. Ved oral administration af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS er den absolutte orale biotilgængelighed 60-80% for irbesartan og 50-80% for hydrochlorthiazid. Fødeindtagelse påvirker ikke biotilgængeligheden af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Den maksimale plasmakoncentration optræder i løbet af 1,5-2 timer efter oral administration af irbesartan og 1-2,5 timer efter administration af hydrochlorthiazid.

Irbesartans plasma-proteinbindingen er ca. 96%, med en ubetydelig binding til cellulære blodkomponenter. Fordelingsvolumen er 53-93 liter for irbesartan. Hydrochlorthiazid er 68% proteinbundet i plasma, og dets tilsyneladende fordelingsvolumen er 0,83-1,14 l/kg.

Irbesartan udviser lineær og dosisproportionel farmakokinetik i et dosisinterval på 10-600 mg. Der blev observeret en mindre end proportional øgning af peroral absorption ved doser over 600 mg (2 gange den maksimale anbefalede dosis). Årsagen til dette er ukendt. Total body- og nyreclearance er henholdsvis 157-176 og 3-3,5 ml/min. Den terminale halveringstid for irbesartan er 11-15 timer. Steady-state plasmakoncentration nås i løbet af 3 dage efter påbegyndelse af behandling 1 gang dagligt. Der er set begrænset akkumulering af irbesartan ($< 20\%$) i plasma efter gentagne doseringer, 1 gang dagligt. Der er i en undersøgelse med kvindelige, hypertensive patienter observeret noget højere plasmakoncentrationer af irbesartan. Der var dog ingen forskel i halveringstid og akkumulering. Dosisjustering er ikke nødvendig hos kvindelige patienter. Irbesartan AUC- og $C_{\max}$ -værdier var også noget større hos ældre patienter (≥ 65 år) end hos yngre patienter (18-40 år). Den terminale

halveringstid ændredes dog ikke signifikant. Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter. Den gennemsnitlige plasmahalveringstid for hydrochlorthiazid angives at være på 5-15 timer.

Efter oral eller intravenøs administration af ^{14}C irbesartan, kan 80-85% af den cirkulerende radioaktivitet i plasma tilskrives uomdannet irbesartan. Irbesartan omdannes i leveren ved konjugering som glucuronid og ved oxidation. Den vigtigste cirkulerende metabolit er glucuronidet af irbesartan (ca. 6%). *In vitro*-undersøgelser viser, at irbesartan primært oxideres af cytokrom P450-enzymet CYP2C9. Isoenzym CYP3A4 har kun ubetydelig effekt. Irbesartan og dets metabolitter udskilles gennem både galde og nyrer. Efter enten peroral eller intravenøs administration af ^{14}C irbesartan, genfindes ca. 20% radioaktivitet i urinen og resten i afføringen. Mindre end 2% af dosis udskilles uomdannet i urinen som irbesartan. Hydrochlorthiazid metaboliseres ikke, men udskilles hurtigt via nyrerne. Mindst 61% af den orale dosis udskilles uomdannet inden for 24 timer. Hydrochlorthiazid passerer placentabarrieren, men ikke blod/hjernebarrieren, og det udskilles i modermælk.

Nedsat nyrefunktion: Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med nedsat nyrefunktion eller i hæmodialyse. Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse. Halveringstiden for hydrochlorthiazid forlænges til 21 timer hos patienter med kreatininclearance < 20 ml/min.

Nedsat leverfunktion: Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med mild/moderat cirrhose.

Der er ikke foretaget undersøgelser af patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Irbesartan/hydrochlorthiazid: Potentiel toksicitet for irbesartan/hydrochlorthiazid-kombinationen efter oral administration blev undersøgt hos rotter og makakaber i studier af op til 6 måneders varighed. Der blev ikke observeret toksikologiske fund med relevans for human terapeutisk anvendelse.

Følgende ændringer, observeret hos rotter og makakaber, der fik en kombination af irbesartan/hydrochlorthiazid på 10/10 og 90/90 mg/kg/dag, blev også set ved anvendelse af de individuelle stoffer og/eller var sekundære til blodtryksnedsættelse (der blev ikke observeret signifikante toksikologiske interaktioner):

- nyreforandringer karakteriseret ved let øgning af serum-urea og kreatinin samt hyperplasi/hypertrofi af det juxtaglomerulære apparat, hvilket er en direkte konsekvens af interaktion mellem irbesartan og renin-angiotensin-systemet;
- let fald i erytrocytparametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit);
- i et 6 måneders toksicitetsstudie med irbesartan 90 mg/kg/dag, hydrochlorthiazid 90 mg/kg/dag, og irbesartan/hydrochlorthiazid 10/10 mg/kg/dag blev der observeret misfarvning, sår og fokal nekrose af ventrikelslimhinden hos rotter. Disse læsioner blev ikke observeret hos makakaber;
- et fald i serum-kalium på grund af hydrochlorthiazid og delvis forebyggelse, når hydrochlorthiazid blev givet i kombination med irbesartan.

De fleste af de nævnte virkninger synes at være forårsaget af irbesartans farmakologiske aktivitet (blokering af angiotensin-II-induceret hæmning af reninudskillelse, med stimulation af de reninproducerende celler). De optræder også med angiotensin-konverterende enzyhmæmmere. Disse fund synes ikke at have relevans ved anvendelse af terapeutiske doser af irbesartan/hydrochlorthiazid til mennesker.

Der er ikke set tegn på teratogen effekt hos rotter, der fik kombination af irbesartan og hydrochlorthiazid i doser, som forårsager maternal toksicitet. Effekten af irbesartan/hydrochlorthiazid på fertilitet er ikke evalueret i dyrestudier, da der ikke har været tegn på skadelig effekt på fertiliteten hos dyr eller mennesker med de individuelle stoffer. Derimod har en anden angiotensin-II antagonist påvirket fertilitetsparametre i dyrestudier, når denne blev givet alene. Disse fund er også observeret ved lavere doser af denne anden angiotensin-II antagonist, når den blev givet i kombination med hydrochlorthiazid.

Der var ingen tegn på mutagenicitet eller clastogenicitet med irbesartan/hydrochlorthiazid-kombinationen. Det karcinogene potentiale af irbesartan og hydrochlorthiazid i kombination er ikke evalueret i dyrestudier.

Irbesartan: Der var ikke tegn på abnorm systemisk eller målorgan-toksicitet ved klinisk relevante doser. I prækliniske sikkerhedsstudier medførte store doser irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos rotter og ≥ 100 mg/kg/dag hos makakaber) en reduktion i røde blodlegemeparametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit). Ved meget store doser (≥ 500 mg/kg/dag) inducerede irbesartan degenerative forandringer i nyrerne (fx interstitiel nefritis, tubulær udvidelse, basofile tubuli, øgede plasmakoncentrationer af carbamid og kreatinin) hos rotter og makakaber. Effekten anses for at være sekundær til den hypotensive effekt af lægemidlet, som medfører nedsat renal perfusion. Derudover inducerede irbesartan hyperplasi/hypertrofi af de juxtaglomerulære celler (hos rotter ved ≥ 90 mg/kg/dag, hos makakaber ved ≥ 10 mg/kg/dag). Alle disse ændringer ansås for at være forårsaget af irbesartans farmakologiske virkning. Ved terapeutiske doser af irbesartan til mennesker, synes hyperplasi/hypertrofi af de renale juxtaglomerulære celler ikke at have nogen relevans. Der var ingen tegn på mutagenicitet, clastogenicitet eller karcinogenicitet. I dyrestudier med irbesartan sås forbigående toksisk effekt (øget nyrebækkenkavitation, hydroureter eller subkutan ødem) hos rottefoster. Denne toksiske effekt forsvandt efter fødslen. Hos kaniner sås abort eller tidlig resorption ved doser, som forårsagede signifikant maternel toksicitet, inklusive mortalitet. Der blev ikke observeret teratogen effekt hos hverken rotter eller kaniner.

Hydrochlorthiazid: Selvom der er fundet modstridende resultater vedrørende genotoksisk eller karcinogen effekt, har det, på trods af et stort humant materiale, ikke været muligt at påvise en sammenhæng mellem anvendelse af hydrochlorthiazid og en stigning i antallet af neoplasmer.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Mikrokrystallinsk cellulose
Croscarmellosenatrium
Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat
Kolloid silica
Prægelatineret majsstivelse
Rød og gul jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Kartoner med 14 tabletter; 1 blisterkort med 14 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblistere
Kartoner med 28 tabletter; 2 blisterkort med 14 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblistere
Kartoner med 56 tabletter; 4 blisterkort med 14 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblistere
Kartoner med 98 tabletter; 7 blisterkort med 14 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblistere

Kartoner med 56 x 1 tablet; 7 blisterkort med 8 x 1 tablet i PVC/PVDC/perforerede aluminiumblister med enkeltdosis.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/369/001-005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. januar 2007

Dato for seneste genregistrering:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 300 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

Hjælpestof:

Hver tablet indeholder 65,8 mg lactose (som lactosemonohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

Ferskenfarvet, bikonveks, oval, med et hjerte præget på den ene side, og nummeret 2776 præget på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension.

Denne faste dosiskombination er indiceret til voksne patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres adækvat med irbesartan eller hydrochlorthiazid alene (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kan administreres 1 gang dagligt med eller uden samtidig fødeindtagelse.

Dosistitrering af de enkelte komponenter (dvs. irbesartan og hydrochlorthiazid) kan anbefales.

Når en direkte ændring fra monoterapi til de faste kombinationer påtænkes, bør følgende retningslinjer overvejes:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg kan gives til patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilstrækkeligt med hydrochlorthiazid eller irbesartan 150 mg alene;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg kan gives til patienter, der er utilstrækkeligt regulerede med irbesartan 300 mg eller med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg kan gives til patienter, der er utilstrækkeligt regulerede med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg.

Højere doser end 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorthiazid, 1 gang dagligt, frarådes.

Om nødvendigt kan Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kombineres med andre antihypertensiva (se pkt. 4.5).

Nyrefunktionsnedsættelse: På grund af hydrochlorthiazid-komponenten anbefales Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ikke til patienter med alvorlig nyreinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min). Loop-diuretika er at foretrække frem for thiazider til denne patientgruppe.

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med nedsat nyrefunktion, hvis den renale kreatininclearance er ≥ 30 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4).

Leverfunktionsnedsættelse: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS er ikke indiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion. Thiazider skal anvendes med forsigtighed til patienter med leverfunktionsnedsættelse. Dosisjustering af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS til patienter med mild eller moderat leverfunktionsnedsættelse er ikke nødvendig (se pkt. 4.3).

Ældre patienter: Dosisjustering af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS til ældre patienter er ikke nødvendig.

Børn: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS frarådes til behandling af børn og unge pga. manglende viden om sikkerhed og virkning.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne (se pkt. 6.1) eller over for andre sulfonamiderivater (hydrochlorothiazid er et sulfonamiderivat).
- Graviditet i 2. eller 3. trimester (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Alvorlig nyrefunktionsnedsættelse (kreatininclearance < 30 ml/min),
- Refraktær hypokaliæmi, hypercalcæmi,
- Alvorlig leverfunktionsnedsættelse, biliær cirrhose og cholestase.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hypotension - patienter med hypovolæmi: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS er kun sjældent blevet associeret med symptomatisk hypotension hos hypertensive patienter uden andre risikofaktorer for hypotension. Symptomatisk hypotension kan forventes at optræde hos patienter med hypovolæmi og/eller hyponatriæmi forårsaget af kraftig diuretisk behandling, nedsat saltindtag gennem kosten, diarré eller opkastning. Sådanne tilstande skal korrigeres inden initiering af behandling med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Renal arteriellenose - Renovaskulær hypertension: Der er øget risiko for alvorlig hypotension og nyreinsufficiens, hvis patienter med bilateral nyrearteriellenose, eller stenose af arterien til den eneste fungerende nyre, behandles med angiotensin-konverterende enzymhæmmere eller angiotensin-II receptor-antagonister. Selvom dette ikke er dokumenteret for Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, kan der forventes en tilsvarende effekt.

Nyrefunktionsnedsættelse og nyretransplantation: Når Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales periodisk monitorering af serum-kalium, serum-kreatinin og serum-urinsyre-niveauer. Der er ingen erfaring med administration af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS til nyligt nyretransplanterede patienter. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS må ikke anvendes til patienter med alvorlig nyrefunktionsnedsættelse (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3). Der kan forekomme thiaziddiuretika-associeret azotæmi hos patienter med nedsat nyrefunktion. Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion, hvis kreatininclearance er ≥ 30 ml/min. Dog skal denne faste dosis-kombination gives med forsigtighed til patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 30 ml/min, men < 60 ml/min).

Nedsat leverfunktion: Thiazider skal anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion eller progressiv leversygdom, da mindre ændringer af væske- og elektrolytbalancen kan fremskynde hepatisk koma. Der er ingen klinisk erfaring med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS hos patienter med nedsat leverfunktion.

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati: Som ved behandling med andre vasodilatorer skal der udvises ekstra forsigtighed hos patienter, der lider af aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær aldosteronisme: Patienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensive stoffer, der virker gennem hæmning af renin-angiotensinsystemet. Derfor frarådes brug af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Metabolisk og endokrin virkning: Thiazidbehandling kan svække glukosetolerancen. Hos diabetespatienter kan være nødvendig at justere dosis af insulin og af orale hypoglykæmiske lægemidler. Latent diabetes mellitus kan blive manifest under thiazidbehandling. Thiazidbehandling er associeret med forhøjede kolesterol- og triglycerid-niveauer. Der er dog rapporteret minimal eller ingen effekt ved en dosis på 12,5 mg, som findes i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Der kan forekomme hyperurikæmi, eller regulær urinsyreigt kan blive fremskyndet, hos visse patienter i thiazidbehandling.

Elektrolytforstyrrelser: Som for alle patienter i diuretisk behandling, skal der med passende mellemrum foretages periodisk kontrol af serum-elektrolytter.

Thiazider, inklusive hydrochlorthiazid, kan medføre væske- eller elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi, hyponatriæmi og hypokloræmisk alkalose). Advarselstegn på væske- eller elektrolytforstyrrelser kan være mundtørhed, tørst, svækkelse, sløvhed, døsighed, rastløshed, muskelsmerter eller kramper, muskulær træthed, hypotension, oliguri, takykardi og gastrointestinale forstyrrelser, såsom kvalme og opkastning.

Selvom thiaziddiuretika kan udvikle hypokaliæmi, kan samtidig behandling med irbesartan reducere diuretika-induceret hypokaliæmi. Risikoen for hypokaliæmi er størst hos patienter med levercirrhose, patienter med hyppig vandladning, patienter der indtager utilstrækkelig mængde elektrolytter oralt, og hos patienter i samtidig behandling med kortikosteroider eller ACTH. Omvendt kan der opstå hyperkaliæmi på grund af irbesartankomponenten i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Det er især tilfældet ved nyrefunktionsnedsættelse og/eller hjertesygdom og diabetes mellitus. Adækvat monitorering af serum-kalium anbefales hos patienter i risikogruppen. Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud eller kaliumholdige saltsubstitutioner skal derfor gives med forsigtighed sammen med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (se pkt. 4.5).

Der er ingen tegn på, at irbesartan reducerer eller forebygger diuretika-induceret hyponatriæmi. Kloridmangel er generelt beskeden og kræver normalt ingen behandling.

Thiazider kan sænke urin-calciumudskillelsen og forårsage intermitterende og let forhøjelse af serum-calcium uden kendte forstyrrelser af calciummetabolismen. Markant hypercalcæmi kan være tegn på skjult hyperparathyreoidisme. Thiazidbehandling skal seponeres, før parathyreoideafunktionen undersøges.

Der er ved behandling med thiazider påvist øget urinudskillelse af magnesium, som kan medføre hypomagnesiæmi.

Lithium: Kombination af Lithium og Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS frarådes (se pkt. 4.5).

Doping-test: Indholdet af hydrochlorthiazid i dette lægemiddel kan medføre et positivt fund ved en doping-test.

Generelt: Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion hovedsageligt afhænger af renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet (fx patienter med alvorlig hjersteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, inklusive nyrearteriestenose), er behandling med angiotensin-konverterende enzymhæmmere eller angiotensin-II recepto antagonister, der påvirker dette system, blevet forbundet med akut hypotension, azotæmi, oliguri og i sjældne tilfælde akut nyresvigt. Ved behandling med et antihypertensivt stof kan en voldsom sænkning af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom medføre myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Der kan forekomme overfølsomhedsreaktioner over for hydrochlorthiazid hos patienter med eller uden allergisk eller bronkial astma-anamnese. Sandsynligheden er dog større hos patienter med allergisk eller bronkial astma-anamnese.

Der er rapporteret exacerbation eller provokation af systemisk lupus erythematosus ved brug af thiaziddiuretika.

Der er rapporteret fotosensitivitetsreaktioner med thiazid-diuretika (se pkt. 4.8). Det anbefales at stoppe behandlingen, hvis fotosensitivitetsreaktioner opstår under behandlingen. Hvis det er nødvendigt at genoptage diuretika-behandlingen, anbefales det at beskytte udsatte områder mod sol og kunstige UVA-stråler.

Graviditet: Behandling med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAer) bør ikke påbegyndes under graviditet. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRA skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRA seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Lactose: Dette lægemiddel indeholder lactose. Patienter med sjældne arvelige problemer med galactoseintolerans, Lapp-lactase eller glucose-galactosemalabsorption bør ikke anvende dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre antihypertensive stoffer: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSs antihypertensive virkning kan øges ved samtidig administration af andre antihypertensive stoffer. Irbesartan og hydrochlorthiazid (i doser på op til 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorthiazid) er administreret samtidig med andre antihypertensive stoffer, inklusive calcium-blokkere og beta-adrenerge blokkere, uden problemer. Forudgående behandling med store doser diuretika kan resultere i hypovolæmi og risiko for hypotension, når der påbegyndes behandling med irbesartan med eller uden thiaziddiuretika (se pkt. 4.4).

Lithium: Der er blevet rapporteret reversibel øgning af serum-lithiumkoncentrationer og toksicitet ved samtidig administration af lithium og angiotensin-konverterende enzymhæmmere. Med irbesartan er en lignende effekt hidtil kun rapporteret i meget sjældne tilfælde. Derudover reducerer thiazider nyreclearance af lithium og dermed øges risikoen for lithiumtoksicitet ved behandling med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Derfor frarådes kombination af lithium og Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (se pkt. 4.4). Såfremt samtidig administration skønnes nødvendig, anbefales det at kontrollere serum-lithiumværdier omhyggeligt.

Lægemidler der påvirker kalium: Den kalium-depleterende virkning af hydrochlorthiazid dæmpes af irbesartans kalium-besparende effekt. En sådan indvirkning af hydrochlorthiazid på serum-kalium kan dog forventes at blive forstærket af andre stoffer associeret med kaliumtab og hypokaliæmi (fx andre kalium-diuretika, laxantia, amphotericin, carbenoxolon, penicillin G natrium). Baseret på erfaringer med andre præparater, som dæmper renin-angiotensinsystemet, har det omvendt vist sig, at samtidig brug af kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre præparater, der kan øge serum-kalium, fx heparinnatrium, kan øge serum-kalium. For risikopatienter anbefales tilstrækkelig monitorering af serum-kalium (se pkt. 4.4).

Lægemidler der påvirkes af serum-kaliumforstyrrelser: Det anbefales at måle serum-kalium periodisk, når Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS administreres sammen med lægemidler, der påvirkes af serum-kaliumforstyrrelser (fx digitalisglykosider, antiarytmika).

Nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler: Når angiotensin II-antagonister administreres samtidig med nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (fx selektive COX-2-hæmmere, acetylsalicylsyre (> 3 g/dag) og non-selektive NSAID) kan den antihypertensive virkning svækkes. Som det er tilfældet med ACE-hæmmere, kan samtidig anvendelse af angiotensin II-antagonister og NSAID medføre øget risiko for forværring af nyrefunktionen, herunder muligt akut nyresvigt samt øgning af serum-kalium. Det gælder især hos patienter, som i forvejen har dårlig nyrefunktion. Der skal udvises forsigtighed, når denne kombination anvendes, især hos ældre. Patienterne skal være tilstrækkeligt hydrerede. Det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen efter samtidig behandling er initieret og periodisk derefter.

Yderligere information om irbesartaninteraktioner: Irbesartans farmakokinetik er i kliniske forsøg ikke blevet påvirket af hydrochlorthiazid. Irbesartan metaboliseres hovedsageligt af CYP2C9 og i mindre udstrækning ved glucuronidering. Der er ikke observeret signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig administration af irbesartan og warfarin, et lægemiddel, som metaboliseres af CYP2C9. Effekten af CYP2C9-induktorer, som fx rifampicin på irbesartans farmakokinetik er ikke evalueret. Digoxins farmakokinetik blev ikke ændret ved samtidig administration af irbesartan.

Yderligere information om hydrochlorthiazids interaktioner: Ved samtidig administration kan følgende stoffer give anledning til interaktioner med thiaziddiuretika:

Alkohol: Der kan forekomme forstærket ortostatisk hypotension;

Antidiabetiske lægemidler (orale stoffer og insuliner): Det kan være nødvendigt at dosisjustere den antidiabetiske behandling (se pkt. 4.4);

Colestyramin og colestipolresiner: Absorption af hydrochlorthiazid nedsættes ved tilstedeværelse af anioneresiner;

Kortikosteroider, ACTH: Elektrolytdepletion, specielt hypokaliæmi, kan forstærkes;

Digitalis glykosider: Thiazidinduceret hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi øger forekomsten af digitalisinducerede kardielle arytmier (se pkt. 4.4);

Non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler: Administration af et non-steroidt antiinflammatorisk lægemiddel kan reducere den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive virkning af thiaziddiuretika hos nogle patienter;

Aminer der sænker blodtrykket (fx noradrenalin): Virkningen af aminer, der sænker blodtrykket kan nedsættes, men ikke tilstrækkeligt til at udelukke deres anvendelse;

Nondepolariserende skelet/muskel-relaxanter (fx tubocurarin): Virkningen af nondepolariserende skelet/muskel-relaxanter kan forstærkes af hydrochlorthiazid;

Lægemidler mod urinsyreigt: Det kan være nødvendigt at justere dosis af lægemidlet mod urinsyreigt, da hydrochlorthiazid kan øge niveauet af urinsyre i serum. Det kan være nødvendigt, at øge dosis af probenecid eller sulfinpyrazon. Samtidig administration af thiaziddiuretika kan øge hyppigheden af overfølsomhedsreaktioner over for allupurinol;

Calciumsalte: Thiaziddiuretika kan øge serum-calciumniveauet på grund af nedsat udskillelse. Hvis der gives calciumsupplement eller calciumbesparende lægemiddel (fx D-vitamin), skal serum-calciumniveauet måles, og calcium-dosis justeres herefter;

Andre interaktioner: Den hyperglykæmiske effekt af beta-blokkere og diazoxid kan forstærkes af thiazider. Antikolinerge stoffer (fx atropin, beperiden) kan øge biotilgængeligheden af thiaziddiuretika ved at nedsætte den gastrointestinale bevægelighed og ventrikeltømningshastigheden. Thiazider kan øge risikoen for bivirkninger forårsaget af amantidin. Thiazider kan reducere nyreudskillelsen af cytotoxiske stoffer (fx cyklofosamid, methotrexat) og forstærke deres myelosuppressive effekt.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet:

AIIRAer bør ikke anvendes under graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Anvendelsen af AIIRA er kontraindiceret under graviditetens anden og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske data vedrørende risikoen for teratogenicitet efter anvendelse af ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er ikke entydige. Imidlertid kan en lille øget risiko ikke udelukkes. Der findes ingen kontrollerede epidemiologiske data vedrørende risikoen med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAer), men lignende risici kan findes for denne lægemiddelgruppe. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRAer skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRAer seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes.

Det er kendt, at eksponering for behandling med AIIRA under anden og tredje trimester kan inducere human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, hæmning af kraniets knogledannelse) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkalæmi) (se pkt. 5.3).

Hvis der er givet angiotensin II-receptor-antagonister under graviditetens anden trimester, anbefales ultralydskontrol af nyrefunktionen og kraniet.

Spædbørn, hvis mødre har taget angiotensin II-receptor-antagonister skal observeres omhyggeligt for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

Thiazider passerer placentabarrieren og findes i navlesnorsblod. De kan forårsage nedsat placentaperfusion, elektrolytforstyrrelser hos fostret og muligvis også andre reaktioner, der er forekommet hos voksne. Der er rapporteret tilfælde af neonatal trombocytopeni eller føtal/neonatal gulsot ved maternel thiazidbehandling. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS indeholder hydrochlorthiazid og kan derfor ikke anbefales under graviditetens første trimester. Forud for planlagt graviditet skal der skiftes til anden passende behandling.

Amning:

Da der ikke foreligger oplysninger om anvendelse af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS under amning, frarådes brugen af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, og andre behandlinger med en mere veletableret sikkerhedsprofil for anvendelse under amning foretrækkes. Dette gælder især ved amning af nyfødte eller for tidligt fødte børn.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. På baggrund af de farmakodynamiske egenskaber er det dog usandsynligt, at Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vil påvirke denne evne. Ved bilkørsel eller betjening af maskiner, skal der tages hensyn til, at der kan opstå svimmelhed eller træthed under behandling.

4.8 Bivirkninger

Kombination af irbesartan/hydrochlorthiazid:

Tabel 1 viser hyppigheden af bivirkninger rapporteret efter markedsføring og bivirkninger observeret i placebokontrollerede studier, hvor 898 hypertensive patienter blev behandlet med forskellige doser (interval: 37,5 mg/6,25 mg til 300 mg/25 mg irbesartan/hydrochlorthiazid).

Hyppigheden af uønskede hændelser anført nedenfor defineres i henhold til følgende konventioner: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$).

Tabel 1: Bivirkninger fra placebokontrollerede studier, og bivirkninger rapporteret efter markedsføring*

<i>Undersøgelser:</i>	Almindelig:	Øget serum carbamid, kreatinin og kreatinkinase
	Ikke almindelig:	Fald i serum kalium og natrium
<i>Hjerte:</i>	Ikke almindelige:	Synkope, hypotension, takykardi, ødem
<i>Nervesystemet:</i>	Almindelig:	Svimmelhed

	Ikke almindelig:	Ortostatisk svimmelhed
	Ikke kendt:	Hovedpine
<i>Øre og labyrint:</i>	Ikke kendt:	Tinnitus
<i>Luftveje, thorax og mediastinum:</i>	Ikke kendt:	Hoste
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	Almindelig:	Kvalme/opkastning
	Ikke almindelig:	Diarré
	Ikke kendt:	Dyspepsi, smagsforstyrrelse
<i>Nyrer og urinveje:</i>	Almindelig:	Abnorm vandladning
	Ikke kendt:	Nedsat nyrefunktion inklusive isolerede tilfælde af nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4)
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	Ikke almindelig:	Hævelse af ekstremiteter
	Ikke kendt:	Artralgi, myalgi
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	Ikke kendt:	Hyperkalæmi
<i>Vaskulære sygdomme:</i>	Ikke almindelig:	Rødme
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	Almindelig:	Træthed
<i>Immunsystemet:</i>	Ikke kendt:	Sjældne tilfælde af overfølsomhedsreaktioner som fx angioødem, udslæt og urticaria
<i>Lever og galdeveje:</i>	Ikke kendt:	Hepatitis, abnorm leverfunktion
<i>Det reproduktive system og mammae:</i>	Ikke almindelig:	Seksuel dysfunktion, ændret libido

*Hyppigheden af bivirkninger rapporteret efter markedsføring er angivet som "ikke kendt".

Yderligere information om de individuelle stoffer: Udover ovenfor nævnte bivirkninger for kombinationspræparatet, kan andre tidligere rapporterede bivirkninger i forbindelse med ét af de individuelle stoffer være potentielle bivirkninger ved Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Tabel 2 og 3 viser bivirkningerne af de individuelle stoffer i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Tabel 2: Bivirkninger rapporteret ved anvendelse af **irbesartan** alene

<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	Ikke almindelig:	Brystsmerter
---	------------------	--------------

Tabel 3: Bivirkninger (uden hensyn til forbindelse med lægemidlet) rapporteret ved anvendelse af **hydrochlorthiazid** alene

<i>Undersøgelser:</i>	Ikke kendt:	Elektrolytforstyrrelser (inklusive hypokaliæmi og hyponatriæmi, se pkt. 4.4), hyperurikæmi, glukosuri, hyperglykæmi, stigning i kolesterol og triglycerider
<i>Hjerte:</i>	Ikke kendt:	Hjertearytmi
<i>Blod og lymfesystem:</i>	Ikke kendt:	Aplastisk anæmi, knoglemarvsdepression, neutropeni/agranulocytose, hæmolytisk anæmi, leukopeni, trombocytopeni
<i>Nervesystem:</i>	Ikke kendt:	Svimmelhed, paræstesier, uklarhed, rastløshed
<i>Øjne:</i>	Ikke kendt:	Forbigående sløret syn, xanthopsia
<i>Luftveje, thorax og mediastinum:</i>	Ikke kendt:	Åndenød (inklusive pneumoni og pulmonalt ødem)
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	Ikke kendt:	pancreatitis, anorexia, diarrhoea, constipation, gastric irritation, sialadenitis, loss of appetite
<i>Nyrer og urinveje:</i>	Ikke kendt:	Interstitiel nefritis, nyreinsufficiens

<i>Hud og subkutane væv:</i>	Ikke kendt:	Anafylaktiske reaktioner, toksisk epidermal nekrolyse, nekrotiserende angitis (vasculitis, kutan vasculitis), kutan lupus erythematosus-lignende reaktioner, reaktivering af kutan lupus erythematosus, fotosensitivitetsreaktioner, udslæt, urticaria
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	Ikke kendt:	Svækkelse, muskelspasmer
<i>Vaskulære sygdomme:</i>	Ikke kendt:	Postural hypotension
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	Ikke kendt:	Feber
<i>Lever og galdeveje:</i>	Ikke kendt:	Gulsot (intrahepatisk kolestatisk gulsot)
<i>Psykiske forstyrrelser:</i>	Ikke kendt:	Depression, søvnforstyrrelser

De dosisafhængige bivirkninger med hydrochlorthiazid (specielt elektrolytforstyrrelser) kan øges ved anvendelse af højere dosis af hydrochlorthiazid.

4.9 Overdosering

Der foreligger ikke specifikke oplysninger om behandling af overdosering med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Patienten skal monitoreres tæt, og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Behandlingen afhænger af, hvor længe det er siden, stoffet blev indtaget og graden af symptomer. Foreslåede tiltag omfatter induktion af opkastning og/eller gastrisk udskylning. Aktivt kul kan være nyttig til behandling af overdosering. Serum-elektrolytter og kreatinin monitoreres tæt. Ved hypotension lægges patienten i rygleje og salt- og væsketilskud administreres straks.

Hypotension og takykardi forventes at være de mest sandsynlige symptomer på irbesartan-overdosering. Bradykardi kan dog ligeledes forekomme.

På grund af voldsom diurese medfører overdosis af hydrochlorthiazid elektrolyt-depletion (hypokaliæmi, hypochloræmi, hyponatriæmi) og dehydrering. De mest almindelige tegn og symptomer på overdosering er kvalme og somnolens. Hypokaliæmi kan medføre muskelkramper og/eller medvirke til kardiell arytmi, som er forbundet med samtidig anvendelse af digitalisglykosider eller visse antiarytmiske lægemidler.

Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse. Det er ikke fastlagt i hvor stor udstrækning hydrochlorthiazid fjernes ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: angiotensin-II antagonist, kombinationer.
ATC-kode: C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS er en kombination af en angiotensin-II receptorantagonist, irbesartan, og et thiaziddiuretikum, hydrochlorthiazid. Kombinationen af disse stoffer medfører en større reduktion af blodtrykket, end der opnås med hver komponent alene.

Irbesartan er en potent, oral aktiv, selektiv angiotensin-II receptor (AT₁ undergruppe) antagonist. Stoffet antages at blokere alle virkninger af angiotensin-II, som bliver medieret af AT₁ receptoren, uafhængigt af angiotensin-II-syntesens kilde eller rute. Den selektive antagonisme mod angiotensin-II (AT₁) receptorerne resulterer i enforhøjelse af plasma-renin- og angiotensin-II-niveauerne og i nedsat aldosteron i plasma. Serum-kalium påvirkes ikke nævneværdigt, når irbesartan

administreres alene ved de anbefalede doser til patienter, uden udvikling af elektrolytforstyrrelser (se pkt. 4.4 og 4.5). Irbesartan hæmmer ikke ACE (kininase-II), et enzym, som producerer angiotensin-II og også nedbryder bradykinin til inaktive metabolitter. Irbesartan kræver ingen metabolisk aktivering for at blive aktivt.

Hydrochlorthiazid er et thiaziddiuretikum. Mekanismen for thiaziddiuretikas antihypertensive virkning er ikke afklaret. Thiazider påvirker den renale tubulære mekanisme for elektrolyt-reabsorption og øger udskillelsen af natrium og chlorid i omtrent ækvivalente mængder. Den diuretiske virkning af hydrochlorthiazid reducerer plasmavolumen, øger plasma-reninaktiviteten, øger aldosteron-udskillelsen med heraf følgende øget urinært kalium- og bikarbonat-tab og nedsat serum-kalium. Samtidig administration af irbesartan ændrer det kalium-tab, der er forbundet med disse diuretika, formodentligt ved at blokere renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Ved behandling med hydrochlorthiazid starter diuresen inden for 2 timer og toppe efter ca. 4 timer, mens virkningen varer ved i ca. 6-12 timer.

Kombinationen af hydrochlorthiazid og irbesartan giver en dosisrelateret additiv reduktion af blodtrykket over hele det terapeutiske dosisinterval for de enkelte lægemidler. Tillæg af 12,5 mg hydrochlorthiazid til 300 mg irbesartan, 1 gang dagligt hos patienter, der ikke er adækvat behandlede med 300 mg irbesartan alene, medførte yderligere placebo-korrigeret diastolisk blodtryksreduktion ved laveste måling (24 timer efter dosis) på 6,1 mmHg. Kombinationen af 300 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid medførte en total placebo-korrigeret systolisk/diastolisk reduktion på op til 13,6/11,5 mmHg.

Begrænsede kliniske data (7 patienter ud af 22) tyder på, at patienter, som ikke er tilstrækkelig regulerede med 300 mg/12,5 mg-kombinationen, kan respondere ved dosisøgning til 300/25 mg. Der er hos disse patienter observeret en øgning i blodtryksreduktionen for såvel systolisk blodtryk (SBP) som diastolisk blodtryk (DBP) (henholdsvis 13,3 mmHg og 8,3 mmHg).

Dosering 1 gang dagligt med 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid gav en systolisk/diastolisk gennemsnitlig placebojusteret blodtryksreduktion ved laveste måling (24 timer efter dosis) på 12,9/6,9 mmHg hos patienter med let til moderat hypertension. Den maksimale effekt blev opnået efter 3-6 timer. Ved ambulant blodtrykskontrol medførte kombinationen af 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid, 1 gang dagligt, en vedvarende reduktion af blodtrykket over en 24 timers periode med en gennemsnitlig 24 timers placebo-korrigeret systolisk/diastolisk reduktion på 15,8/10,0 mmHg. Forholdet mellem den laveste og den maksimale effekt af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg var 100%, når blodtrykket blev monitoreret ambulant. Forholdet mellem den laveste og den maksimale effekt var henholdsvis 68% og 76% for Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg og Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg, når effekten blev målt med blodtryksmanchet ved kontrolbesøg. Disse 24-timers resultater blev observeret uden at, der opstod overdreven reduktion af blodtrykket på det maksimale niveau. De er sammenlignelige med den sikre og effektive reduktion af blodtrykket, som opnås med dosering 1 gang dagligt.

Hos patienter, der ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med 25 mg hydrochlorthiazid alene, gav et tillæg af irbesartan en yderligere placebo-korrigeret systolisk/diastolisk gennemsnitlig reduktion på 11,1/7,2 mmHg.

Den blodtryksnedsættende effekt af irbesartan i kombination med hydrochlorthiazid viser sig efter første dosis og varer ved i 1-2 uger, med maksimal effekt efter 6-8 uger. I langsigtede opfølgingsstudier blev virkningen af irbesartan/hydrochlorthiazid opretholdt i mere end 1 år. Der er hverken observeret rebound-hypertension for irbesartan eller hydrochlorthiazid. Dette er dog ikke undersøgt specifikt for Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Effekten af en kombinationsbehandling med irbesartan og hydrochlorthiazid på morbiditet og mortalitet er ikke undersøgt. Epidemiologiske undersøgelser har vist, at langtidsbehandling med hydrochlorthiazid reducerer risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Virkningen af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS afhænger ikke af alder eller køn. Som med andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensinsystemer, har sorte, hypertensive patienter betydelig mindre respons på enkeltstofbehandling med irbesartan. Når irbesartan administreres samtidig med en lille dosis hydrochlorthiazid (fx 12,5 mg dagligt), nærmer det antihypertensive respons hos sorte patienter sig det, der ses hos hvide.

Et randomiseret, dobbeltblindt, aktivt kontrolleret, parallelt multicenterforsøg af 8 ugers varighed har evalueret effekten og sikkerheden af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS som initial behandling ved svær hypertension (defineret som SeDBT ≥ 110 mmHg). Ialt 697 patienter randomiseredes i forholdet 2:1 til irbesartan/hydrochlorthiazid 150 mg/12,5 mg eller irbesartan 150 mg, og med systematisk titrering (inden evaluering af respons på den lavere dosis) efter 1 uge til henholdsvis irbesartan/hydrochlorthiazid 300 mg/25 mg eller irbesartan 300 mg.

58% af de inkluderede patienter var mænd. Gennemsnitsalderen var 52,5 år; 13% var ≥ 65 år, og kun 2% var ≥ 75 år. 12% af patienterne var diabetikere, 34% var hyperlipidæmiske, og den hyppigste kardiovaskulære tilstand var stabil angina pectoris hos 3,5% af patienterne.

Det primære formål med forsøget var at sammenligne andelen af patienter hvis SeDBT var kontrolleret (SeDBT < 90 mmHg) ved Uge 5. 47,2% af patienterne i kombinationsbehandling nåede et dal-SeDBT < 90 mmHg sammenlignet med 33,2% af patienterne behandlet med irbesartan ($p = 0,0005$). Det gennemsnitlige blodtryk ved baseline var ca. 172/113 mmHg i begge behandlingsgrupper. Faldet i SeSBT/SeDBT ved 5 uger var henholdsvis 30,8/24,0 mmHg og 21,1/19,3 mmHg for irbesartan/hydrochlorthiazid og irbesartan ($p < 0,0001$).

Typen og forekomsten af de bivirkninger, der er indberettet hos patienter, som har modtaget behandling med kombinationen, svarede til bivirkningsprofilen for patienter i enkeltstofbehandling. Der blev under den 8-uger lange behandlingsperiode ikke indberettet tilfælde af syncope i nogen af behandlingsgrupperne. Henholdsvis 0,6% og 0% af patienterne oplevede hypotension og henholdsvis 2,8% og 3,1% oplevede svimmelhed i ved kombinationsbehandling og enkeltstofbehandling.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Samtidig administration af hydrochlorthiazid og irbesartan har ingen effekt på de 2 lægemidlers farmakokinetik.

Irbesartan og hydrochlorthiazid er oralt aktive stoffer, som ikke kræver biotransformation for at være aktive. Ved oral administration af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS er den absolutte orale biotilgængelighed 60-80% for irbesartan og 50-80% for hydrochlorthiazid. Fødeindtagelse påvirker ikke biotilgængeligheden af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Den maksimale plasmakonzentration optræder i løbet af 1,5-2 timer efter oral administration af irbesartan og 1-2,5 timer efter administration af hydrochlorthiazid.

Irbesartans plasma-proteinbindingen er ca. 96%, med en ubetydelig binding til cellulære blodkomponenter. Fordelingsvolumen er 53-93 liter for irbesartan. Hydrochlorthiazid er 68% proteinbundet i plasma, og dets tilsyneladende fordelingsvolumen er 0,83-1,14 l/kg.

Irbesartan udviser lineær og dosisproportionel farmakokinetik i et dosisinterval på 10-600 mg. Der blev observeret en mindre end proportional øgning af peroral absorption ved doser over 600 mg (2 gange den maksimale anbefalede dosis). Årsagen til dette er ukendt. Total body- og nyreclearance er henholdsvis 157-176 og 3-3,5 ml/min. Den terminale halveringstid for irbesartan er 11-15 timer. Steady-state plasmakonzentration nås i løbet af 3 dage efter påbegyndelse af behandling 1 gang dagligt. Der er set begrænset akkumulering af irbesartan ($< 20\%$) i plasma efter gentagne doseringer, 1 gang dagligt. Der er i en undersøgelse med kvindelige, hypertensive patienter observeret noget højere plasmakonzentrationer af irbesartan. Der var dog ingen forskel i halveringstid og akkumulering. Dosisjustering er ikke nødvendig hos kvindelige patienter. Irbesartan AUC- og $C_{\max}$ -værdier var også noget større hos ældre patienter (≥ 65 år) end hos yngre patienter (18-40 år). Den terminale

halveringstid ændredes dog ikke signifikant. Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter. Den gennemsnitlige plasmahalveringstid for hydrochlorthiazid angives at være på 5-15 timer.

Efter oral eller intravenøs administration af ^{14}C irbesartan, kan 80-85% af den cirkulerende radioaktivitet i plasma tilskrives uomdannet irbesartan. Irbesartan omdannes i leveren ved konjugering som glucuronid og ved oxidation. Den vigtigste cirkulerende metabolit er glucuronidet af irbesartan (ca. 6%). *In vitro*-undersøgelser viser, at irbesartan primært oxideres af cytokrom P450-enzymet CYP2C9. Isoenzym CYP3A4 har kun ubetydelig effekt. Irbesartan og dets metabolitter udskilles gennem både galde og nyrer. Efter enten peroral eller intravenøs administration af ^{14}C irbesartan, genfindes ca. 20% radioaktivitet i urinen og resten i afføringen. Mindre end 2% af dosis udskilles uomdannet i urinen som irbesartan. Hydrochlorthiazid metaboliseres ikke, men udskilles hurtigt via nyrerne. Mindst 61% af den orale dosis udskilles uomdannet inden for 24 timer. Hydrochlorthiazid passerer placentabarrieren, men ikke blod/hjernebarrieren, og det udskilles i modermælk.

Nedsat nyrefunktion: Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med nedsat nyrefunktion eller i hæmodialyse. Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse. Halveringstiden for hydrochlorthiazid forlænges til 21 timer hos patienter med kreatininclearance < 20 ml/min.

Nedsat leverfunktion: Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med mild/moderat cirrhose.

Der er ikke foretaget undersøgelser af patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Irbesartan/hydrochlorthiazid: Potentiel toksicitet for irbesartan/hydrochlorthiazid-kombinationen efter oral administration blev undersøgt hos rotter og makakaber i studier af op til 6 måneders varighed. Der blev ikke observeret toksikologiske fund med relevans for human terapeutisk anvendelse.

Følgende ændringer, observeret hos rotter og makakaber, der fik en kombination af irbesartan/hydrochlorthiazid på 10/10 og 90/90 mg/kg/dag, blev også set ved anvendelse af de individuelle stoffer og/eller var sekundære til blodtryksnedsættelse (der blev ikke observeret signifikante toksikologiske interaktioner):

- nyreforandringer karakteriseret ved let øgning af serum-urea og kreatinin samt hyperplasi/hypertrofi af det juxtaglomerulære apparat, hvilket er en direkte konsekvens af interaktion mellem irbesartan og renin-angiotensin-systemet;
- let fald i erytrocytparametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit);
- i et 6 måneders toksicitetsstudie med irbesartan 90 mg/kg/dag, hydrochlorthiazid 90 mg/kg/dag, og irbesartan/hydrochlorthiazid 10/10 mg/kg/dag blev der observeret misfarvning, sår og fokal nekrose af ventrikelslimhinden hos rotter. Disse læsioner blev ikke observeret hos makakaber;
- et fald i serum-kalium på grund af hydrochlorthiazid og delvis forebyggelse, når hydrochlorthiazid blev givet i kombination med irbesartan.

De fleste af de nævnte virkninger synes at være forårsaget af irbesartans farmakologiske aktivitet (blokering af angiotensin-II-induceret hæmning af reninudskillelse, med stimulation af de reninproducerende celler). De optræder også med angiotensin-konverterende enzymhæmmere. Disse fund synes ikke at have relevans ved anvendelse af terapeutiske doser af irbesartan/hydrochlorthiazid til mennesker.

Der er ikke set tegn på teratogen effekt hos rotter, der fik kombination af irbesartan og hydrochlorthiazid i doser, som forårsager maternal toksicitet. Effekten af irbesartan/hydrochlorthiazid på fertilitet er ikke evalueret i dyrestudier, da der ikke har været tegn på skadelig effekt på fertiliteten hos dyr eller mennesker med de individuelle stoffer. Derimod har en anden angiotensin-II antagonist påvirket fertilitetsparametre i dyrestudier, når denne blev givet alene. Disse fund er også observeret ved lavere doser af denne anden angiotensin-II antagonist, når den blev givet i kombination med hydrochlorthiazid.

Der var ingen tegn på mutagenicitet eller clastogenicitet med irbesartan/hydrochlorthiazid-kombinationen. Det karcinogene potentiale af irbesartan og hydrochlorthiazid i kombination er ikke evalueret i dyrestudier.

Irbesartan: Der var ikke tegn på abnorm systemisk eller målorgan-toksicitet ved klinisk relevante doser. I prækliniske sikkerhedsstudier medførte store doser irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos rotter og ≥ 100 mg/kg/dag hos makakaber) en reduktion i røde blodlegemeparametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit). Ved meget store doser (≥ 500 mg/kg/dag) inducerede irbesartan degenerative forandringer i nyrerne (fx interstitiel nefritis, tubulær udvidelse, basofile tubuli, øgede plasmakoncentrationer af carbamid og kreatinin) hos rotter og makakaber. Effekten anses for at være sekundær til den hypotensive effekt af lægemidlet, som medfører nedsat renal perfusion. Derudover inducerede irbesartan hyperplasi/hypertrofi af de juxtaglomerulære celler (hos rotter ved ≥ 90 mg/kg/dag, hos makakaber ved ≥ 10 mg/kg/dag). Alle disse ændringer ansås for at være forårsaget af irbesartans farmakologiske virkning. Ved terapeutiske doser af irbesartan til mennesker, synes hyperplasi/hypertrofi af de renale juxtaglomerulære celler ikke at have nogen relevans. Der var ingen tegn på mutagenicitet, clastogenicitet eller karcinogenicitet. I dyrestudier med irbesartan sås forbigående toksisk effekt (øget nyrebækkenkavitation, hydroureter eller subkutan ødem) hos rottefoster. Denne toksiske effekt forsvandt efter fødslen. Hos kaniner sås abort eller tidlig resorption ved doser, som forårsagede signifikant maternel toksicitet, inklusive mortalitet. Der blev ikke observeret teratogen effekt hos hverken rotter eller kaniner.

Hydrochlorthiazid: Selvom der er fundet modstridende resultater vedrørende genotoksisk eller karcinogen effekt, har det, på trods af et stort humant materiale, ikke været muligt at påvise en sammenhæng mellem anvendelse af hydrochlorthiazid og en stigning i antallet af neoplasmer.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Mikrokrystallinsk cellulose
Croscarmellosenatrium
Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat
Kolloid silica
Prægelatineret majsstivelse
Rød og gul jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Kartoner med 14 tabletter; 1 blisterkort med 14 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblistere
Kartoner med 28 tabletter; 2 blisterkort med 14 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblistere
Kartoner med 56 tabletter; 4 blisterkort med 14 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblistere
Kartoner med 98 tabletter; 7 blisterkort med 14 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblistere

Kartoner med 56 x 1 tablet; 7 blisterkort med 8 x 1 tablet i PVC/PVDC/perforerede aluminiumblistere med enkeltdosis.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/369/006-010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. januar 2007

Dato for seneste genregistrering:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

Hjælpestof:

Hver filmovertrukken tablet indeholder 38,5 mg lactose (som lactosemonohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Ferskenfarvet, bikonveks, oval, med et hjerte præget på den ene side, og nummeret 2875 præget på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension.

Denne faste dosiskombination er indiceret til voksne patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres adækvat med irbesartan eller hydrochlorthiazid alene (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kan administreres 1 gang dagligt med eller uden samtidig fødeindtagelse.

Dosistitrering af de enkelte komponenter (dvs. irbesartan og hydrochlorthiazid) kan anbefales.

Når en direkte ændring fra monoterapi til de faste kombinationer påtænkes, bør følgende retningslinjer overvejes:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg kan gives til patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilstrækkeligt med hydrochlorthiazid eller irbesartan 150 mg alene;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg kan gives til patienter, der er utilstrækkeligt regulerede med irbesartan 300 mg eller med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg kan gives til patienter, der er utilstrækkeligt regulerede med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg /12,5 mg.

Højere doser end 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorthiazid, 1 gang dagligt frarådes.

Om nødvendigt kan Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kombineres med andre antihypertensiva (se pkt. 4.5).

Nyrefunktionsnedsættelse: På grund af hydrochlorthiazid-komponenten anbefales Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ikke til patienter med alvorlig nyreinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min). Loop-diuretika er at foretrække frem for thiazider til denne patientgruppe.

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med nedsat nyrefunktion, hvis den renale kreatininclearance er ≥ 30 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4).

Leverfunktionsnedsættelse: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS er ikke indiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion. Thiazider skal anvendes med forsigtighed til patienter med leverfunktionsnedsættelse. Dosisjustering af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS til patienter med mild eller moderat leverfunktionsnedsættelse er ikke nødvendig (se pkt. 4.3).

Ældre patienter: Dosisjustering af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS til ældre patienter er ikke nødvendig.

Børn: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS frarådes til behandling af børn og unge pga. manglende viden om sikkerhed og virkning.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne (se pkt. 6.1) eller over for andre sulfonamiderivater (hydrochlorothiazid er et sulfonamiderivat)
- Graviditet i 2. eller 3. trimester (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Alvorlig nyrefunktionsnedsættelse (kreatininclearance < 30 ml/min)
- Refraktær hypokaliæmi, hypercalcæmi
- Alvorlig leverfunktionsnedsættelse, biliær cirrhose og cholestase

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hypotension - patienter med hypovolæmi: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS er kun sjældent blevet associeret med symptomatisk hypotension hos hypertensive patienter uden andre risikofaktorer for hypotension. Symptomatisk hypotension kan forventes at optræde hos patienter med hypovolæmi og/eller hyponatriæmi forårsaget af kraftig diuretisk behandling, nedsat saltindtag gennem kosten, diarré eller opkastning. Sådanne tilstande skal korrigeres inden påbegyndelse af behandling med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Renal arteriellenose - Renovaskulær hypertension: Der er øget risiko for alvorlig hypotension og nyreinsufficiens, hvis patienter med bilateral nyrearteriellenose eller stenose af arterien til den eneste fungerende nyre behandles med angiotensin-konverterende enzymhæmmere eller angiotensin-II receptor-antagonister. Selvom dette ikke er dokumenteret for Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, kan der forventes en tilsvarende effekt.

Nyrefunktionsnedsættelse og nyretransplantation: Når Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales periodisk monitorering af serum-kalium, serum-kreatinin og serum-urinsyre-niveauer. Der er ingen erfaring med administration af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS til nyligt nyretransplanterede patienter. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS må ikke anvendes til patienter med alvorlig nyrefunktionsnedsættelse (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3). Der kan forekomme thiaziddiuretika-associeret azotæmi hos patienter med nedsat nyrefunktion. Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion, hvis kreatininclearance ≥ 30 ml/min. Dog skal denne faste dosis-kombination gives med forsigtighed til patienter med mildt til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 30 ml/min, men < 60 ml/min).

Nedsat leverfunktion: Thiazider skal anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion eller progressiv leversygdom, da mindre ændringer af væske- og elektrolytbalancen kan fremskynde hepatisk koma. Der er ingen klinisk erfaring med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS hos patienter med nedsat leverfunktion.

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati: Som ved behandling med andre vasodilatorer skal der udvises ekstra forsigtighed hos patienter, der lider af aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær aldosteronisme: Patienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensive stoffer, der virker gennem hæmning af renin-angiotensinsystemet. Derfor frarådes brug af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Metabolisk og endokrin virkning: Thiazidbehandling kan svække glukosetolerancen. Hos diabetespatienter kan være nødvendig at justere dosis af insulin og af orale hypoglykæmiske lægemidler. Latent diabetes mellitus kan blive manifest under thiazidbehandling. Thiazidbehandling er associeret med forhøjede kolesterol- og triglycerid-niveauer, Der er dog rapporteret minimal eller ingen effekt ved en dosis på 12,5 mg som findes i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Der kan forekomme hyperurikæmi, eller regulær urinsyreigt kan blive fremskyndet, hos visse patienter i thiazidbehandling.

Elektrolytforstyrrelser: Som for alle patienter i diuretisk behandling, skal der med passende mellemrum foretages periodisk kontrol af serum-elektrolytter.

Thiazider, inklusive hydrochlorthiazid, kan medføre væske- eller elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi, hyponatriæmi og hypokloræmisk alkalose). Advarselstegn på væske- eller elektrolytforstyrrelser kan være mundtørhed, tørst, svækkelse, sløvhed, døsighed, rastløshed, muskelsmerter eller kramper, muskulær træthed, hypotension, oliguri, takykardi og gastrointestinale forstyrrelser, såsom kvalme og opkastning.

Selvom thiaziddiuretika kan udvikle hypokaliæmi, kan samtidig behandling med irbesartan reducere diuretika-induceret hypokaliæmi. Risikoen for hypokaliæmi er størst hos patienter med levercirrhose, patienter med hyppig vandladning, patienter der indtager utilstrækkelig mængde elektrolytter oralt, og hos patienter i samtidig behandling med kortikosteroider eller ACTH. Omvendt kan der opstå hyperkaliæmi på grund af irbesartankomponenten i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Det er især tilfældet ved nyrefunktionsnedsættelse og/eller hjertesygdom og diabetes mellitus. Adækvat monitorering af serum-kalium anbefales hos patienter i risikogruppen. Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud eller kaliumholdige saltsubstitutioner skal derfor gives med forsigtighed sammen med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (se pkt. 4.5).

Der er ingen tegn på, at irbesartan reducerer eller forebygger diuretika-induceret hyponatriæmi. Kloridmangel er generelt beskeden og kræver normalt ingen behandling.

Thiazider kan sænke urin-calciumudskillelsen og forårsage intermitterende og let forhøjelse af serum-calcium uden kendte forstyrrelser af calciummetabolismen. Markant hypercalcæmi kan være tegn på skjult hyperparathyreoidisme. Thiazidbehandling skal seponeres, før parathyreoideafunktionen undersøges.

Der er ved behandling med thiazider påvist øget urinudskillelse af magnesium, som kan medføre hypomagnesiæmi.

Lithium: Kombination af Lithium og Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS frarådes (se pkt. 4.5).

Doping-test: Indholdet af hydrochlorthiazid i dette lægemiddel kan medføre et positivt fund ved en Doping-test.

Generelt: Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion hovedsageligt afhænger af renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet (fx patienter med alvorlig hjersteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, inklusive nyrearteriestenose), er behandling med angiotensin-konverterende enzymhæmmere eller angiotensin-II recepto antagonister, der påvirker dette system, blevet forbundet med akut hypotension, azotæmi, oliguri og i sjældne tilfælde akut nyresvigt. Ved behandling med et antihypertensivt stof kan en voldsom sænkning af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom medføre myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Der kan forekomme overfølsomhedsreaktioner over for hydrochlorthiazid hos patienter med eller uden allergisk eller bronkial astma-anamnese. Sandsynligheden er dog større hos patienter med allergisk eller bronkial astma-anamnese.

Der er rapporteret exacerbation eller provokation af systemisk lupus erythematosus ved brug af thiaziddiuretika.

Der er rapporteret fotosensitivitetsreaktioner med thiazid-diuretika (se pkt. 4.8). Det anbefales at stoppe behandlingen, hvis fotosensitivitetsreaktioner opstår under behandlingen. Hvis det er nødvendigt at genoptage diuretika-behandlingen, anbefales det at beskytte udsatte områder mod for sol og kunstige UVA-stråler.

Graviditet: Behandling med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAer) bør ikke påbegyndes under graviditet. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRA skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRA seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Lactose: Dette lægemiddel indeholder lactose. Patienter med sjældne arvelige problemer med galactoseintolerans, Lapp-lactase eller glucose-galactosemalabsorption bør ikke anvende dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre antihypertensive stoffer: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSs antihypertensive virkning kan øges ved samtidig administration af andre antihypertensive stoffer. Irbesartan og hydrochlorthiazid (i doser på op til 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorthiazid) er administreret samtidig med andre antihypertensive stoffer, inklusive calcium-blokkere og beta-adrenerge blokkere, uden problemer. Forudgående behandling med store doser diuretika kan resultere i hypovolæmi og risiko for hypotension, når der påbegyndes behandling med irbesartan med eller uden thiaziddiuretika (se pkt. 4.4).

Lithium: Der er blevet rapporteret reversibel øgning af serum-lithiumkoncentrationer og toksicitet ved samtidig administration af lithium og angiotensin-konverterende enzymhæmmere. Med irbesartan er en lignende effekt hidtil kun rapporteret i meget sjældne tilfælde. Derudover reducerer thiazider nyreclearance af lithium og dermed øges risikoen for lithium toksicitet ved behandling med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Derfor frarådes kombination af lithium og Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (se pkt. 4.4). Såfremt samtidig administration skønnes nødvendig, anbefales det at kontrollere serum-lithiumværdier omhyggeligt.

Lægemidler, der påvirker kalium: Den kalium-depleterende virkning af hydrochlorthiazid dæmpes af irbesartans kalium-besparende effekt. En sådan indvirkning af hydrochlorthiazid på serum-kalium kan dog forventes at blive forstærket af andre stoffer associeret med kaliumtab og hypokaliæmi (fx andre kalium-diuretika, laxantia, amphotericin, carbenoxolon, penicillin G natrium). Baseret på erfaringer med andre præparater, som dæmper renin-angiotensinsystemet, har det omvendt vist sig, at samtidig brug af kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre præparater, der kan øge serum-kalium, fx heparinnatrium, kan øge serum-kalium. For risikopatienter anbefales tilstrækkelig monitorering af serum-kalium (se pkt. 4.4).

Lægemidler, der påvirkes af serum-kaliumforstyrrelser: Det anbefales at måle serum-kalium periodisk, når Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS administreres sammen med lægemidler, der påvirkes af serum-kaliumforstyrrelser (fx digitalis glykosider, antiarytmika).

Nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler: Når angiotensin II-antagonister administreres samtidig med nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (fx selektive COX-2-hæmmere, acetylsalicylsyre (> 3 g/dag) og non-selektive NSAID) kan den antihypertensive virkning svækkes. Som det er tilfældet med ACE-hæmmere, kan samtidig anvendelse af angiotensin II-antagonister og NSAID medføre øget risiko for forværring af nyrefunktionen, herunder muligt akut nyresvigt samt øgning af serum-kalium. Det gælder især hos patienter som i forvejen har dårlig nyrefunktion. Der skal udvises forsigtighed, når denne kombination anvendes, især hos ældre. Patienterne skal være tilstrækkeligt hydrerede. Det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen efter samtidig behandling er initieret og periodisk derefter.

Yderligere information om irbesartaninteraktioner: Irbesartans farmakokinetik er i kliniske forsøg ikke blevet påvirket af hydrochlorthiazid. Irbesartan metaboliseres hovedsageligt af CYP2C9 og i mindre udstrækning ved glucuronidering. Der er ikke observeret signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig administration af irbesartan og warfarin, et lægemiddel som metaboliseres af CYP2C9. Effekten af CYP2C9-induktorer, som fx rifampicin på irbesartans farmakokinetik er ikke evalueret. Digoxins farmakokinetik blev ikke ændret ved samtidig administration af irbesartan.

Yderligere information om hydrochlorthiazids interaktioner: Ved samtidig administration kan følgende stoffer give anledning til interaktioner med thiaziddiuretika:

Alkohol: Der kan forekomme forstærket ortostatisk hypotension;

Antidiabetiske lægemidler (orale stoffer og insuliner): Det kan være nødvendigt at dosisjustere den antidiabetiske behandling (se pkt. 4.4);

Colestyramin og colestipolresiner: Absorption af hydrochlorthiazid nedsættes ved tilstedeværelse af anioneresiner;

Kortikosteroider, ACTH: Elektrolytdepletion, specielt hypokaliæmi, kan forstærkes;

Digitalis glykosider: Thiazidinduceret hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi øger forekomsten af digitalisinducerede kardielle arytmier (se pkt. 4.4);

Non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler: Administration af et non-steroidt antiinflammatorisk lægemiddel kan reducere den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive virkning af thiaziddiuretika hos nogle patienter;

Aminer der sænker blodtrykket (fx noradrenalin): Virkningen af aminer, der sænker blodtrykket kan nedsættes, men ikke tilstrækkeligt til at udelukke deres anvendelse;

Nondepolariserende skelet/muskel-relaxanter (fx tubocurarin): Virkningen af nondepolariserende skelet/muskel-relaxanter kan forstærkes af hydrochlorthiazid;

Lægemidler mod urinsyreigt: Det kan være nødvendigt at justere dosis af lægemidler mod urinsyreigt, da hydrochlorthiazid kan øge niveauet af urinsyre i serum. Det kan være nødvendigt, at øge dosis af probenecid eller sulfinpyrazon. Samtidig administration af thiaziddiuretika kan øge hyppigheden af overfølsomhedsreaktioner over for allupurinol;

Calciumsalte: Thiaziddiuretika kan øge serum-calcium niveauet på grund af nedsat udskillelse. Hvis der gives calciumsupplement eller calciumsparende lægemiddel (fx D-vitamin), skal serum-calcium niveauet måles, og calcium-dosis justeres herefter;

Andre interaktioner: Den hyperglykæmiske effekt af beta-blokkere og diazoxid forstærkes af thiazider. Antikolinerge stoffer (fx atropin, beperiden) kan øge biotilgængeligheden af thiaziddiuretika ved at nedsætte den gastrointestinale bevægelighed og ventrikeltømningshastigheden. Thiazider kan øge risikoen for bivirkninger forårsaget af amantidin. Thiazider kan reducere nyreudskillelsen af cytotoxiske stoffer (fx cyklofosamid, methotrexat) og forstærke deres myelosuppressive effekt.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet:

AIIRAer bør ikke anvendes under graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Anvendelsen af AIIRA er kontraindiceret under graviditetens anden og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske data vedrørende risikoen for teratogenicitet efter anvendelse af ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er ikke entydige. Imidlertid kan en lille øget risiko ikke udelukkes. Der findes ingen kontrollerede epidemiologiske data vedrørende risikoen med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAer), men lignende risici kan findes for denne lægemiddelgruppe. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRAer skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRAer seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes.

Det er kendt, at eksponering for behandling med AIIRA under anden og tredje trimester kan inducere human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, hæmning af kraniets knogledannelse) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkalæmi) (se pkt. 5.3).

Hvis der er givet AIIRAer under graviditetens anden trimester, anbefales ultralydskontrol af nyrefunktionen og kraniet.

Spædbørn, hvis mødre har taget AIIRAer skal observeres omhyggeligt for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

Thiazider passerer placentabarrieren og findes i navlesnorsblod. De kan forårsage nedsat placentaperfusion, elektrolytforstyrrelser hos fostret og muligvis også andre reaktioner, der er forekommet hos voksne. Der er rapporteret tilfælde af neonatal trombocytopeni eller føtal/neonatal gulsot ved maternel thiazidbehandling. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS indeholder hydrochlorthiazid og kan derfor ikke anbefales under graviditetens første trimester. Forud for planlagt graviditet skal der skiftes til anden passende behandling.

Amning:

Da der ikke foreligger oplysninger om anvendelse af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS under amning, frarådes brugen af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, og andre behandlinger med en mere veletableret sikkerhedsprofil for anvendelse under amning foretrækkes. Dette gælder især ved amning af nyfødte eller for tidligt fødte børn.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. På baggrund af de farmakodynamiske egenskaber er det dog usandsynligt, at Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vil påvirke denne evne. Ved bilkørsel eller betjening af maskiner, skal der tages hensyn til, at der kan opstå svimmelhed eller træthed under behandling.

4.8 Bivirkninger

Kombination af irbesartan/hydrochlorthiazid:

Tabel 1 viser hyppigheden af bivirkninger rapporteret efter markedsføring og bivirkninger observeret i placebokontrollerede studier, hvor 898 hypertensive patienter blev behandlet med forskellige doser (interval: 37,5 mg/6,25 mg til 300 mg/25 mg irbesartan/hydrochlorthiazid).

Hyppigheden af uønskede hændelser anført nedenfor defineres i henhold til følgende konventioner: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

Tabel 1: Bivirkninger fra placebokontrollerede studier, og bivirkninger rapporteret efter markedsføring*

<i>Undersøgelser:</i>	Almindelig:	Øget serum carbamid, kreatinin og kreatinkinase
	Ikke almindelig:	Fald i serum kalium og natrium
<i>Hjerte:</i>	Ikke almindelige:	Synkope, hypotension, takykardi, ødem

<i>Nervesystemet:</i>	Almindelig:	Svimmelhed
	Ikke almindelig:	Ortostatisk svimmelhed
	Ikke kendt:	Hovedpine
<i>Øre og labyrint:</i>	Ikke kendt:	Tinnitus
<i>Luftveje, thorax og mediastinum:</i>	Ikke kendt:	Hoste
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	Almindelig:	Kvalme/opkastning
	Ikke almindelig:	Diarré
	Ikke kendt:	Dyspepsi, smagsforstyrrelse
<i>Nyrer og urinveje:</i>	Almindelig:	Abnorm vandladning
	Ikke kendt:	Nedsat nyrefunktion inklusive isolerede tilfælde af nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4)
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	Ikke almindelig:	Hævelse af ekstremiteter
	Ikke kendt:	artralgi, myalgi
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	Ikke kendt:	Hyperkalæmi
<i>Vaskulære sygdomme:</i>	Ikke almindelig:	Rødme
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	Almindelig:	Træthed
<i>Immunsystemet:</i>	Ikke kendt:	Sjældne tilfælde af overfølsomhedsreaktioner som fx angioødem, udslæt og urticaria
<i>Lever og galdeveje:</i>	Ikke kendt:	Hepatitis, abnorm leverfunktion
<i>Det reproduktive system og mammae:</i>	Ikke almindelig:	Seksuel dysfunktion, ændret libido

*Hyppigheden af bivirkninger rapporteret efter markedsføring er angivet som "ikke kendt".

Yderligere information om de individuelle stoffer: Udover ovenfor nævnte bivirkninger for kombinationspræparatet, kan andre tidligere rapporterede bivirkninger i forbindelse med ét af de individuelle stoffer være potentielle bivirkninger ved Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Tabel 2 og 3 viser bivirkningerne af de individuelle stoffer i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Tabel 2: Bivirkninger rapporteret ved anvendelse af **irbesartan** alene

<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	Ikke almindelig:	Brystsmerter
---	------------------	--------------

Tabel 3: Bivirkninger (uden hensyn til forbindelse med lægemidlet) rapporteret ved anvendelse af **hydrochlorthiazid** alene

<i>Undersøgelser:</i>	Ikke kendt:	Elektrolytforstyrrelser (inklusive hypokalæmi og hyponatriæmi, se pkt. 4.4), hyperurikæmi, glukosuri, hyperglykæmi, stigning i kolesterol og triglycerider
<i>Hjerte:</i>	Ikke kendt:	Hjertearytmi
<i>Blod og lymfesystem:</i>	Ikke kendt:	Aplastisk anæmi, knoglemarvsdepression, neutropeni/agranulocytose, hæmolytisk anæmi, leukopeni, trombocytopeni
<i>Nervesystem:</i>	Ikke kendt:	Svimmelhed, paræstesier, uklarhed, rastløshed
<i>Øjne:</i>	Ikke kendt:	Forbigående sløret syn, xanthopsia
<i>Luftveje, thorax og mediastinum:</i>	Ikke kendt:	Åndenød (inklusive pneumoni og pulmonalt ødem)
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	Ikke kendt:	pancreatitis, anorexia, diarrhoea, constipation, gastric irritation, sialadenitis, loss of appetite

<i>Nyrer og urinveje:</i>	Ikke kendt:	Interstitiel nefritis, nyreinsufficiens
<i>Hud og subkutane væv:</i>	Ikke kendt:	Anafylaktiske reaktioner, toksisk epidermal nekrolyse, nekrotiserende angitis (vasculitis, kutan vasculitis), kutan lupus erythematosus-lignende reaktioner, reaktivering af kutan lupus erythematosus, fotosensitivitetsreaktioner, udslæt, urticaria
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	Ikke kendt:	Svækkelse, muskelspasmer
<i>Vaskulære sygdomme:</i>	Ikke kendt:	Postural hypotension
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	Ikke kendt:	Feber
<i>Lever og galdeveje:</i>	Ikke kendt:	Gulsot (intrahepatisk kolestatisk gulsot)
<i>Psyriske forstyrrelser:</i>	Ikke kendt:	Depression, søvnforstyrrelser

De dosisafhængige bivirkninger med hydrochlorthiazid (specielt elektrolytforstyrrelser) kan øges ved anvendelse af højere dosis af hydrochlorthiazid.

4.9 Overdosering

Der foreligger ikke specifikke oplysninger om behandling af overdosering med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Patienten skal monitoreres tæt, og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Behandlingen afhænger af, hvor længe det er siden, stoffet blev indtaget og graden af symptomer. Foreslåede tiltag omfatter induktion af opkastning og/eller gastrisk udskylning. Aktivt kul kan være nyttig til behandling af overdosering. Serum-elektrolytter og kreatinin monitoreres tæt. Ved hypotension lægges patienten i rygleje og salt- og væsketilskud administreres straks.

Hypotension og takykardi forventes at være de mest sandsynlige symptomer på irbesartan-overdosering. Bradykardi kan dog ligeledes forekomme.

På grund af voldsom diurese medfører overdosis af hydrochlorthiazid elektrolyt-depletion (hypokaliæmi, hypochloræmi, hyponatriæmi) og dehydrering. De mest almindelige tegn og symptomer på overdosering er kvalme og somnolens. Hypokaliæmi kan medføre muskelkramper og/eller medvirke til kardiell arytmi, som er forbundet med samtidig anvendelse af digitalisglykosider eller visse antiarytmiske lægemidler.

Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse. Det er ikke fastlagt i hvor stor udstrækning hydrochlorthiazid fjernes ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: angiotensin-II antagonist, kombinationer.
ATC-kode: C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS er en kombination af en angiotensin-II receptorantagonist, irbesartan, og et thiaziddiuretikum, hydrochlorthiazid. Kombinationen af disse stoffer medfører en større reduktion af blodtrykket end der opnås med hver komponent alene.

Irbesartan er en potent, oral aktiv, selektiv angiotensin-II receptor (AT₁ undergruppe) antagonist. Stoffet antages at blokere alle virkninger af angiotensin-II, som bliver medieret af AT₁ receptoren, uafhængigt af angiotensin-II-syntesens kilde eller rute. Den selektive antagonisme mod angiotensin-II (AT₁) receptorerne resulterer i en forhøjelse af plasma-renin- og angiotensin-II-niveauerne og i nedsat aldosteron i plasma. Serum-kalium påvirkes ikke nævneværdigt, når irbesartan

administreres alene ved de anbefalede doser til patienter, uden udvikling af elektrolytforstyrrelser (se pkt. 4.4 og 4.5). Irbesartan hæmmer ikke ACE (kininase-II), et enzym som producerer angiotensin-II og også nedbryder bradykinin til inaktive metabolitter. Irbesartan kræver ingen metabolisk aktivering for at blive aktivt.

Hydrochlorthiazid er et thiaziddiuretikum. Mekanismen for thiaziddiuretikas antihypertensive virkning er ikke afklaret. Thiazider påvirker den renale tubulære mekanisme for elektrolyt-reabsorption og øger udskillelsen af natrium og chlorid i omtrent ækvivalente mængder. Den diuretiske virkning af hydrochlorthiazid reducerer plasmavolumen, øger plasma-reninaktiviteten, øger aldosteron-udskillelsen med heraf følgende øget urinært kalium- og bikarbonat-tab og nedsat serum-kalium. Samtidig administration af irbesartan ændrer det kalium-tab, der er forbundet med disse diuretika, formodentligt ved at blokere renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Ved behandling med hydrochlorthiazid starter diuresen inden for 2 timer og toppe efter ca. 4 timer, mens virkningen varer ved i ca. 6-12 timer.

Kombinationen af hydrochlorthiazid og irbesartan giver en dosisrelateret additiv reduktion af blodtrykket over hele det terapeutiske dosisinterval for de enkelte lægemidler. Tillæg af 12,5 mg hydrochlorthiazid til 300 mg irbesartan 1 gang dagligt hos patienter, der ikke er adækvat behandlet med 300 mg irbesartan alene, medførte yderligere placebo-korrigeret diastolisk blodtryksreduktion ved laveste måling (24 timer efter dosis) på 6,1 mmHg. Kombinationen af 300 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid medførte en total placebo-korrigeret systolisk/diastolisk reduktion på op til 13,6/11,5 mmHg.

Begrænsede kliniske data (7 patienter ud af 22) tyder på, at patienter, som ikke er tilstrækkeligt regulerede med 300 mg/12,5 mg-kombinationen, kan respondere ved dosisøgning til 300/25 mg. Der er hos disse patienter observeret en øgning i blodtryksreduktionen for såvel systolisk blodtryk (SBP) som diastolisk blodtryk (DBP) (henholdsvis 13,3 mmHg og 8,3 mmHg).

Dosering 1 gang dagligt med 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid gav en systolisk/diastolisk gennemsnitlig placebojusteret blodtryksreduktion ved laveste måling (24 timer efter dosis) på 12,9/6,9 mmHg hos patienter med let til moderat hypertension. Den maksimale effekt blev opnået efter 3-6 timer. Ved ambulant blodtrykskontrol medførte kombinationen af 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid, 1 gang dagligt, en vedvarende reduktion af blodtrykket over en 24 timers periode med en gennemsnitlig 24 timers placebo-korrigeret systolisk/diastolisk reduktion på 15,8/10,0 mmHg. Forholdet mellem den laveste og den maksimale effekt af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg /12,5 mg var 100%, når blodtrykket blev monitoreret ambulant. Forholdet mellem den laveste og den maksimale effekt var henholdsvis 68% og 76% for Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg /12,5 mg og Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg /12,5 mg, når effekten blev målt med blodtryksmanchet ved kontrolbesøg. Disse 24-timers resultater blev observeret uden at der opstod overdreven reduktion af blodtrykket på det maksimale niveau. De er sammenlignelige med den sikre og effektive reduktion af blodtrykket, som opnås med dosering 1 gang dagligt.

Hos patienter, der ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med 25 mg hydrochlorthiazid alene, gav et tillæg af irbesartan en yderligere placebo-korrigeret systolisk/diastolisk gennemsnitlig reduktion på 11,1/7,2 mmHg.

Den blodtryksnedsættende effekt af irbesartan i kombination med hydrochlorthiazid viser sig efter første dosis og varer ved i 1-2 uger, med maksimal effekt efter 6-8 uger. I langsigtede opfølgingsstudier blev virkningen af irbesartan/hydrochlorthiazid opretholdt i mere end 1 år. Der er hverken observeret rebound-hypertension for irbesartan eller hydrochlorthiazid. Dette er dog ikke undersøgt specifikt for Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Effekten af en kombinationsbehandling med irbesartan og hydrochlorthiazid på morbiditet og mortalitet er ikke undersøgt. Epidemiologiske undersøgelser har vist, at langtidsbehandling med hydrochlorthiazid reducerer risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Virkningen af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS afhænger ikke af alder eller køn. Som med andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensinsystemer, har sorte, hypertensive patienter betydelig mindre respons på enkeltstofbehandling med irbesartan. Når irbesartan administreres samtidig med en lille dosis hydrochlorthiazid (fx 12,5 mg dagligt), nærmer det antihypertensive respons hos sorte patienter sig det, der ses hos hvide.

Et randomiseret, dobbeltblindt, aktivt kontrolleret, parallelt multicenterforsøg af 8 ugers varighed har evalueret effekten og sikkerheden af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS som initial behandling ved svær hypertension (defineret som SeDBT ≥ 110 mmHg). Ialt 697 patienter randomiseredes i forholdet 2:1 til irbesartan/hydrochlorthiazid 150 mg/12,5 mg eller irbesartan 150 mg, og med systematisk titrering (inden evaluering af respons på den lavere dosis) efter 1 uge til henholdsvis irbesartan/hydrochlorthiazid 300 mg/25 mg eller irbesartan 300 mg.

58% af de inkluderede patienter var mænd. Gennemsnitsalderen var 52,5 år; 13% var ≥ 65 år, og kun 2% var ≥ 75 år. 12% af patienterne var diabetikere, 34% var hyperlipidæmiske, og den hyppigste kardiovaskulære tilstand var stabil angina pectoris hos 3,5% af patienterne.

Det primære formål med forsøget var at sammenligne andelen af patienter hvis SeDBT var kontrolleret (SeDBT < 90 mmHg) ved Uge 5. 47,2% af patienterne i kombinationsbehandling nåede et dal-SeDBT < 90 mmHg sammenlignet med 33,2% af patienterne behandlet med irbesartan ($p = 0,0005$). Det gennemsnitlige blodtryk ved baseline var ca. 172/113 mmHg i begge behandlingsgrupper. Faldet i SeSBT/SeDBT ved 5 uger var henholdsvis 30,8/24,0 mmHg og 21,1/19,3 mmHg for irbesartan/hydrochlorthiazid og irbesartan ($p < 0,0001$).

Typen og forekomsten af de bivirkninger, der er indberettet hos patienter, som har modtaget behandling med kombinationen, svarede til bivirkningsprofilen for patienter i enkeltstofbehandling. Der blev under den 8-uger lange behandlingsperiode ikke indberettet tilfælde af syncope i nogen af behandlingsgrupperne. Henholdsvis 0,6% og 0% af patienterne oplevede hypotension og henholdsvis 2,8% og 3,1% oplevede svimmelhed i ved kombinationsbehandling og enkeltstofbehandling.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Samtidig administration af hydrochlorthiazid og irbesartan har ingen effekt på de 2 lægemidlers farmakokinetik.

Irbesartan og hydrochlorthiazid er oralt aktive stoffer, som ikke kræver biotransformation for at være aktive. Ved oral administration af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS er den absolutte orale biotilgængelighed 60-80% for irbesartan og 50-80% for hydrochlorthiazid. Fødeindtagelse påvirker ikke biotilgængeligheden af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Den maksimale plasmakonzentration optræder i løbet af 1,5-2 timer efter oral administration af irbesartan og 1-2,5 timer efter administration af hydrochlorthiazid.

Irbesartans plasma-proteinbindingen er ca. 96%, med en ubetydelig binding til cellulære blodkomponenter. Fordelingsvolumen er 53-93 liter for irbesartan. Hydrochlorthiazid er 68% proteinbundet i plasma, og dets tilsyneladende fordelingsvolumen er 0,83-1,14 l/kg.

Irbesartan udviser lineær og dosisproportionel farmakokinetik i et dosisinterval på 10-600 mg. Der blev observeret en mindre end proportional øgning af peroral absorption ved doser over 600 mg (2 gange den maksimale anbefalede dosis). Årsagen til dette er ukendt. Total body- og nyreclearance er henholdsvis 157-176 og 3-3,5 ml/min. Den terminale halveringstid for irbesartan er 11-15 timer. Steady-state plasmakonzentration nås i løbet af 3 dage efter påbegyndelse af behandling 1 gang dagligt. Der er set begrænset akkumulering af irbesartan ($< 20\%$) i plasma efter gentagne doseringer, 1 gang dagligt. Der er i en undersøgelse med kvindelige, hypertensive patienter observeret noget højere plasmakonzentrationer af irbesartan. Der var dog ingen forskel i halveringstid og akkumulering. Dosisjustering er ikke nødvendig hos kvindelige patienter. Irbesartan AUC- og $C_{\max}$ -værdier var også noget større hos ældre patienter (≥ 65 år) end hos yngre patienter (18-40 år). Den terminale

halveringstid ændredes dog ikke signifikant. Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter. Den gennemsnitlige plasmahalveringstid for hydrochlorthiazid angives at være på 5-15 timer.

Efter oral eller intravenøs administration af ^{14}C irbesartan, kan 80-85% af den cirkulerende radioaktivitet i plasma tilskrives uomdannet irbesartan. Irbesartan omdannes i leveren ved konjugering som glucuronid og ved oxidation. Den vigtigste cirkulerende metabolit er glucuronidet af irbesartan (ca. 6%). *In-vitro* undersøgelser viser at irbesartan primært oxideres af cytokrom P450-enzymet CYP2C9. Isoenzym CYP3A4 har kun ubetydelig effekt. Irbesartan og dets metabolitter udskilles gennem både galde og nyrer. Efter enten peroral eller intravenøs administration af ^{14}C irbesartan, genfindes ca. 20% radioaktivitet i urinen og resten i afføringen. Mindre end 2% af dosis udskilles uomdannet i urinen som irbesartan. Hydrochlorthiazid metaboliseres ikke, men udskilles hurtigt via nyrerne. Mindst 61% af den orale dosis udskilles uomdannet inden for 24 timer. Hydrochlorthiazid passerer placentabarrieren, men ikke blod/hjernebarrieren, og det udskilles i modermælk.

Nedsat nyrefunktion: Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med nedsat nyrefunktion eller i hæmodialyse. Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse. Halveringstiden for hydrochlorthiazid forlænges til 21 timer hos patienter med kreatininclearance < 20 ml/min.

Nedsat leverfunktion: Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med mild/moderat cirrhose.

Der er ikke foretaget undersøgelser af patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Irbesartan/hydrochlorthiazid: Potentiel toksicitet for irbesartan/hydrochlorthiazid-kombinationen efter oral administration blev undersøgt hos rotter og makakaber i studier af op til 6 måneders varighed. Der blev ikke observeret toksikologiske fund med relevans for human terapeutisk anvendelse.

Følgende ændringer, observeret hos rotter og makakaber, der fik en kombination af irbesartan/hydrochlorthiazid på 10/10 og 90/90 mg/kg/dag, blev også set ved anvendelse af de individuelle stoffer og/eller var sekundære til blodtryksnedsættelse (der blev ikke observeret signifikante toksikologiske interaktioner):

- nyreforandringer karakteriseret ved let øgning af serum-urea og kreatinin samt hyperplasi/hypertrofi af det juxtaglomerulære apparat, hvilket er en direkte konsekvens af interaktion mellem irbesartan og renin angiotensin systemet;
- let fald i erytrocytparametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit);
- i et 6 måneders toksicitetsstudie med irbesartan 90 mg/kg/dag, hydrochlorthiazid 90 mg/kg/dag, og irbesartan/hydrochlorthiazid 10/10 mg/kg/dag blev der observeret misfarvning, sår og fokal nekrose af ventrikelslimhinden hos rotter. Disse læsioner blev ikke observeret hos makakaber;
- et fald i serum-kalium på grund af hydrochlorthiazid og delvis forebyggelse, når hydrochlorthiazid blev givet i kombination med irbesartan.

De fleste af de nævnte virkninger synes at være forårsaget af irbesartans farmakologiske aktivitet (blokering af angiotensin-II-induceret hæmning af reninudskillelse, med stimulation af de reninproducerende celler). De optræder også med angiotensin-konverterende enzymhæmmere. Disse fund synes ikke at have relevans ved anvendelse af terapeutiske doser af irbesartan/hydrochlorthiazid til mennesker.

Der er ikke set tegn på teratogen effekt hos rotter, der fik kombination af irbesartan og hydrochlorthiazid i doser, som forårsager maternal toksicitet. Effekten af irbesartan/hydrochlorthiazid på fertilitet er ikke evalueret i dyrestudier, da der ikke har været tegn på skadelig effekt på fertiliteten hos dyr eller mennesker med de individuelle stoffer. Derimod har en anden angiotensin-II antagonist påvirket fertilitetsparametre i dyrestudier, når denne blev givet alene. Disse fund er også observeret ved lavere doser af denne anden angiotensin-II antagonist, når den blev givet i kombination med hydrochlorthiazid.

Der var ingen tegn på mutagenicitet eller clastogenicitet med irbesartan/hydrochlorthiazid-kombinationen. Det karcinogene potentiale af irbesartan og hydrochlorthiazid i kombination er ikke evalueret i dyrestudier.

Irbesartan: Der var ikke tegn på abnorm systemisk eller målorgan-toksicitet ved klinisk relevante doser. I prækliniske sikkerhedsstudier medførte store doser irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos rotter og ≥ 100 mg/kg/dag hos makakaber) en reduktion i røde blodlegemeparametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit). Ved meget store doser (≥ 500 mg/kg/dag) inducerede irbesartan degenerative forandringer i nyrerne (fx interstitiel nefritis, tubulær udvidelse, basofile tubuli, øgede plasmakoncentrationer af carbamid og kreatinin) hos rotter og makakaber. Effekten anses for at være sekundær til den hypotensive effekt af lægemidlet, som medfører nedsat renal perfusion. Derudover inducerede irbesartan hyperplasi/hypertrofi af de juxtaglomerulære celler (hos rotter ved ≥ 90 mg/kg/dag, hos makakaber ved ≥ 10 mg/kg/dag). Alle disse ændringer ansås for at være forårsaget af irbesartans farmakologiske virkning. Ved terapeutiske doser af irbesartan til mennesker, synes hyperplasi/hypertrofi af de renale juxtaglomerulære celler ikke at have nogen relevans. Der var ingen tegn på mutagenicitet, clastogenicitet eller karcinogenicitet. I dyrestudier med irbesartan sås forbigående toksisk effekt (øget nyrebækkenkavitation, hydroureter eller subkutan ødem) hos rottefoster. Denne toksiske effekt forsvandt efter fødslen. Hos kaniner sås abort eller tidlig resorption ved doser, som forårsagede signifikant maternel toksicitet, inklusive mortalitet. Der blev ikke observeret teratogen effekt hos hverken rotter eller kaniner.

Hydrochlorthiazid: Selvom der er fundet modstridende resultater vedrørende genotoksisk eller karcinogen effekt, har det, på trods af et stort humant materiale, ikke været muligt at påvise en sammenhæng mellem anvendelse af hydrochlorthiazid og en stigning i antallet af neoplasmer.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne:

Lactosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Croscarmellosenatrium
Hypromellose
Silikondioxid
Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Lactosemonohydrat
Hypromellose
Titandioxid
Macrogol 3000
Rød og gul jernoxid
Carnaubavoks.

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Kartoner med 14 tabletter; 1 blisterkort med 14 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblistere
Kartoner med 28 tabletter; 2 blisterkort med 14 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblistere
Kartoner med 56 tabletter; 4 blisterkort med 14 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblistere
Kartoner med 84 tabletter; 6 blisterkort med 14 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblistere
Kartoner med 98 tabletter; 7 blisterkort med 14 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblistere
Kartoner med 56 x 1 tablet; 7 blisterkort med 8 x 1 tablet i PVC/PVDC/perforerede aluminiumblistere med enkeltdosis.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/369/011-016

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. januar 2007
Dato for seneste genregistrering:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMAAs) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

Hjælpestof:

Hver filmovertrukken tablet indeholder 89,5 mg lactose (som lactosemonohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Ferskenfarvet, bikonveks, oval, med et hjerte præget på den ene side, og nummeret 2876 præget på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension.

Denne faste dosiskombination er indiceret til voksne patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres adækvat med irbesartan eller hydrochlorthiazid alene (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kan administreres 1 gang dagligt med eller uden samtidig fødeindtagelse.

Dosistitrering af de enkelte komponenter (dvs. irbesartan og hydrochlorthiazid) kan anbefales.

Når en direkte ændring fra monoterapi til de faste kombinationer påtænkes, bør følgende retningslinjer overvejes:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg kan gives til patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilstrækkeligt med hydrochlorthiazid eller irbesartan 150 mg alene;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg kan gives til patienter, der er utilstrækkeligt regulerede med irbesartan 300 mg eller med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg kan gives til patienter, der er utilstrækkeligt regulerede med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg /12,5 mg.

Højere doser end 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorthiazid, 1 gang dagligt frarådes.

Om nødvendigt kan Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kombineres med andre antihypertensiva (se pkt. 4.5).

Nyrefunktionsnedsættelse: På grund af hydrochlorthiazid-komponenten anbefales Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ikke til patienter med alvorlig nyreinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min). Loop-diuretika er at foretrække frem for thiazider til denne patientgruppe.

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med nedsat nyrefunktion, hvis den renale kreatininclearance er ≥ 30 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4).

Leverfunktionsnedsættelse: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS er ikke indiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion. Thiazider skal anvendes med forsigtighed til patienter med leverfunktionsnedsættelse. Dosisjustering af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS til patienter med mild eller moderat leverfunktionsnedsættelse er ikke nødvendig (se pkt. 4.3).

Ældre patienter: Dosisjustering af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS til ældre patienter er ikke nødvendig.

Børn: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS frarådes til behandling af børn og unge pga. manglende viden om sikkerhed og virkning.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne (se pkt. 6.1) eller over for andre sulfonamiderivater (hydrochlorothiazid er et sulfonamiderivat)
- Graviditet i 2. eller 3. trimester (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Alvorlig nyrefunktionsnedsættelse (kreatininclearance < 30 ml/min)
- Refraktær hypokaliæmi, hypercalcæmi
- Alvorlig leverfunktionsnedsættelse, biliær cirrhose og cholestase

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hypotension - patienter med hypovolæmi: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS er kun sjældent blevet associeret med symptomatisk hypotension hos hypertensive patienter uden andre risikofaktorer for hypotension. Symptomatisk hypotension kan forventes at optræde hos patienter med hypovolæmi og/eller hyponatriæmi forårsaget af kraftig diuretisk behandling, nedsat saltindtag gennem kosten, diarré eller opkastning. Sådanne tilstande skal korrigeres inden påbegyndelse af behandling med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Renal arteriellenose - Renovaskulær hypertension: Der er øget risiko for alvorlig hypotension og nyreinsufficiens, hvis patienter med bilateral nyrearteriellenose eller stenose af arterien til den eneste fungerende nyre behandles med angiotensin-konverterende enzymhæmmere eller angiotensin-II receptor-antagonister. Selvom dette ikke er dokumenteret for Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, kan der forventes en tilsvarende effekt.

Nyrefunktionsnedsættelse og nyretransplantation: Når Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales periodisk monitorering af serum-kalium, serum-kreatinin og serum-urinsyre-niveauer. Der er ingen erfaring med administration af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS til nyligt nyretransplanterede patienter. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS må ikke anvendes til patienter med alvorlig nyrefunktionsnedsættelse (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3). Der kan forekomme thiaziddiuretika-associeret azotæmi hos patienter med nedsat nyrefunktion. Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion, hvis kreatininclearance ≥ 30 ml/min. Dog skal denne faste dosis-kombination gives med forsigtighed til patienter med mildt til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 30 ml/min, men < 60 ml/min).

Nedsat leverfunktion: Thiazider skal anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion eller progressiv leversygdom, da mindre ændringer af væske- og elektrolytbalancen kan fremskynde hepatisk koma. Der er ingen klinisk erfaring med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS hos patienter med nedsat leverfunktion.

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati: Som ved behandling med andre vasodilatorer skal der udvises ekstra forsigtighed hos patienter, der lider af aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær aldosteronisme: Patienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensive stoffer, der virker gennem hæmning af renin-angiotensinsystemet. Derfor frarådes brug af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Metabolisk og endokrin virkning: Thiazidbehandling kan svække glukosetolerancen. Hos diabetespatienter kan være nødvendig at justere dosis af insulin og af orale hypoglykæmiske lægemidler. Latent diabetes mellitus kan blive manifest under thiazidbehandling. Thiazidbehandling er associeret med forhøjede kolesterol- og triglycerid-niveauer, Der er dog rapporteret minimal eller ingen effekt ved en dosis på 12,5 mg som findes i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Der kan forekomme hyperurikæmi, eller regulær urinsyreigt kan blive fremskyndet, hos visse patienter i thiazidbehandling.

Elektrolytforstyrrelser: Som for alle patienter i diuretisk behandling, skal der med passende mellemrum foretages periodisk kontrol af serum-elektrolytter. Thiazider, inklusive hydrochlorthiazid, kan medføre væske- eller elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi, hyponatriæmi og hypokloræmisk alkalose). Advarselstegn på væske- eller elektrolytforstyrrelser kan være mundtørhed, tørst, svækkelse, sløvhed, døsighed, rastløshed, muskelsmerter eller kramper, muskulær træthed, hypotension, oliguri, takykardi og gastrointestinale forstyrrelser, såsom kvalme og opkastning. Selvom thiaziddiuretika kan udvikle hypokaliæmi, kan samtidig behandling med irbesartan reducere diuretika-induceret hypokaliæmi. Risikoen for hypokaliæmi er størst hos patienter med levercirrhose, patienter med hyppig vandladning, patienter der indtager utilstrækkelig mængde elektrolytter oralt, og hos patienter i samtidig behandling med kortikosteroider eller ACTH. Omvendt kan der opstå hyperkaliæmi på grund af irbesartankomponenten i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Det er især tilfældet ved nyrefunktionsnedsættelse og/eller hjertesygdom og diabetes mellitus. Adækvat monitorering af serum-kalium anbefales hos patienter i risikogruppen. Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud eller kaliumholdige saltsubstitutioner skal derfor gives med forsigtighed sammen med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (se pkt. 4.5). Der er ingen tegn på, at irbesartan reducerer eller forebygger diuretika-induceret hyponatriæmi. Kloridmangel er generelt beskeden og kræver normalt ingen behandling. Thiazider kan sænke urin-calciumudskillelsen og forårsage intermitterende og let forhøjelse af serum-calcium uden kendte forstyrrelser af calciummetabolismen. Markant hypercalcæmi kan være tegn på skjult hyperparathyreoidisme. Thiazidbehandling skal seponeres, før parathyreoideafunktionen undersøges. Der er ved behandling med thiazider påvist øget urinudskillelse af magnesium, som kan medføre hypomagnesiæmi.

Lithium: Kombination af Lithium og Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS frarådes (se pkt. 4.5).

Doping-test: Indholdet af hydrochlorthiazid i dette lægemiddel kan medføre et positivt fund ved en Doping-test.

Generelt: Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion hovedsageligt afhænger af renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet (fx patienter med alvorlig hjersteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, inklusive nyrearteriestenose), er behandling med angiotensin-konverterende enzymhæmmere eller angiotensin-II recepto antagonister, der påvirker dette system, blevet forbundet med akut hypotension, azotæmi, oliguri og i sjældne tilfælde akut nyresvigt. Ved behandling med et antihypertensivt stof kan en voldsom sænkning af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom medføre myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Der kan forekomme overfølsomhedsreaktioner over for hydrochlorthiazid hos patienter med eller uden allergisk eller bronkial astma-anamnese. Sandsynligheden er dog større hos patienter med allergisk eller bronkial astma-anamnese.

Der er rapporteret exacerbation eller provokation af systemisk lupus erythematosus ved brug af thiaziddiuretika.

Der er rapporteret fotosensitivitetsreaktioner med thiazid-diuretika (se pkt. 4.8). Det anbefales at stoppe behandlingen, hvis fotosensitivitetsreaktioner opstår under behandlingen. Hvis det er nødvendigt at genoptage diuretika-behandlingen, anbefales det at beskytte udsatte områder mod for sol og kunstige UVA-stråler.

Graviditet: Behandling med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAer) bør ikke påbegyndes under graviditet. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRA skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRA seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Lactose: Dette lægemiddel indeholder lactose. Patienter med sjældne arvelige problemer med galactoseintolerans, Lapp-lactase eller glucose-galactosemalabsorption bør ikke anvende dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre antihypertensive stoffer: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSs antihypertensive virkning kan øges ved samtidig administration af andre antihypertensive stoffer. Irbesartan og hydrochlorthiazid (i doser på op til 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorthiazid) er administreret samtidig med andre antihypertensive stoffer, inklusive calcium-blokkere og beta-adrenerge blokkere, uden problemer. Forudgående behandling med store doser diuretika kan resultere i hypovolæmi og risiko for hypotension, når der påbegyndes behandling med irbesartan med eller uden thiaziddiuretika (se pkt. 4.4).

Lithium: Der er blevet rapporteret reversibel øgning af serum-lithiumkoncentrationer og toksicitet ved samtidig administration af lithium og angiotensin-konverterende enzymhæmmere. Med irbesartan er en lignende effekt hidtil kun rapporteret i meget sjældne tilfælde. Derudover reducerer thiazider nyreclearance af lithium og dermed øges risikoen for lithium toksicitet ved behandling med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Derfor frarådes kombination af lithium og Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (se pkt. 4.4). Såfremt samtidig administration skønnes nødvendig, anbefales det at kontrollere serum-lithiumværdier omhyggeligt.

Lægemidler, der påvirker kalium: Den kalium-depleterende virkning af hydrochlorthiazid dæmpes af irbesartans kalium-besparende effekt. En sådan indvirkning af hydrochlorthiazid på serum-kalium kan dog forventes at blive forstærket af andre stoffer associeret med kaliumtab og hypokaliæmi (fx andre kalium-diuretika, laxantia, amphotericin, carbenoxolon, penicillin G natrium). Baseret på erfaringer med andre præparater, som dæmper renin-angiotensinsystemet, har det omvendt vist sig, at samtidig brug af kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre præparater, der kan øge serum-kalium, fx heparinnatrium, kan øge serum-kalium. For risikopatienter anbefales tilstrækkelig monitorering af serum-kalium (se pkt. 4.4).

Lægemidler, der påvirkes af serum-kaliumforstyrrelser: Det anbefales at måle serum-kalium periodisk, når Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS administreres sammen med lægemidler, der påvirkes af serum-kaliumforstyrrelser (fx digitalis glykosider, antiarytmika).

Nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler: Når angiotensin II-antagonister administreres samtidig med nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (fx selektive COX-2-hæmmere, acetylsalicylsyre (> 3 g/dag) og non-selektive NSAID) kan den antihypertensive virkning svækkes. Som det er tilfældet med ACE-hæmmere, kan samtidig anvendelse af angiotensin II-antagonister og NSAID medføre øget risiko for forværring af nyrefunktionen, herunder muligt akut nyresvigt samt øgning af serum-kalium. Det gælder især hos patienter som i forvejen har dårlig nyrefunktion. Der skal udvises forsigtighed, når denne kombination anvendes, især hos ældre. Patienterne skal være tilstrækkeligt hydrerede. Det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen efter samtidig behandling er initieret og periodisk derefter.

Yderligere information om irbesartaninteraktioner: Irbesartans farmakokinetik er i kliniske forsøg ikke blevet påvirket af hydrochlorthiazid. Irbesartan metaboliseres hovedsageligt af CYP2C9 og i mindre udstrækning ved glucuronidering. Der er ikke observeret signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig administration af irbesartan og warfarin, et lægemiddel som metaboliseres af CYP2C9. Effekten af CYP2C9-induktorer, som fx rifampicin på irbesartans farmakokinetik er ikke evalueret. Digoxins farmakokinetik blev ikke ændret ved samtidig administration af irbesartan.

Yderligere information om hydrochlorthiazids interaktioner: Ved samtidig administration kan følgende stoffer give anledning til interaktioner med thiaziddiuretika:

Alkohol: Der kan forekomme forstærket ortostatisk hypotension;

Antidiabetiske lægemidler (orale stoffer og insuliner): Det kan være nødvendigt at dosisjustere den antidiabetiske behandling (se pkt. 4.4);

Colestyramin og colestipolresiner: Absorption af hydrochlorthiazid nedsættes ved tilstedeværelse af anioneresiner;

Kortikosteroider, ACTH: Elektrolytdepletion, specielt hypokaliæmi, kan forstærkes;

Digitalis glykosider: Thiazidinduceret hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi øger forekomsten af digitalisinducerede kardielle arytmier (se pkt. 4.4);

Non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler: Administration af et non-steroidt antiinflammatorisk lægemiddel kan reducere den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive virkning af thiaziddiuretika hos nogle patienter;

Aminer der sænker blodtrykket (fx noradrenalin): Virkningen af aminer, der sænker blodtrykket kan nedsættes, men ikke tilstrækkeligt til at udelukke deres anvendelse;

Nondepolariserende skelet/muskel-relaxanter (fx tubocurarin): Virkningen af nondepolariserende skelet/muskel-relaxanter kan forstærkes af hydrochlorthiazid;

Lægemidler mod urinsyreigt: Det kan være nødvendigt at justere dosis af lægemidler mod urinsyreigt, da hydrochlorthiazid kan øge niveauet af urinsyre i serum. Det kan være nødvendigt, at øge dosis af probenecid eller sulfinpyrazon. Samtidig administration af thiaziddiuretika kan øge hyppigheden af overfølsomhedsreaktioner over for allupurinol;

Calciumsalte: Thiaziddiuretika kan øge serum-calcium niveauet på grund af nedsat udskillelse. Hvis der gives calciumsupplement eller calciumsparende lægemiddel (fx D-vitamin), skal serum-calcium niveauet måles, og calcium-dosis justeres herefter;

Andre interaktioner: Den hyperglykæmiske effekt af beta-blokkere og diazoxid forstærkes af thiazider. Antikolinerge stoffer (fx atropin, beperiden) kan øge biotilgængeligheden af thiaziddiuretika ved at nedsætte den gastrointestinale bevægelighed og ventrikeltømningshastigheden. Thiazider kan øge risikoen for bivirkninger forårsaget af amantidin. Thiazider kan reducere nyreudskillelsen af cytotoxiske stoffer (fx cyklofosamid, methotrexat) og forstærke deres myelosuppressive effekt.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet:

AIIRAer bør ikke anvendes under graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Anvendelsen af AIIRA er kontraindiceret under graviditetens anden og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske data vedrørende risikoen for teratogenicitet efter anvendelse af ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er ikke entydige. Imidlertid kan en lille øget risiko ikke udelukkes. Der findes ingen kontrollerede epidemiologiske data vedrørende risikoen med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAer), men lignende risici kan findes for denne lægemiddelgruppe. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRAer skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRAer seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes.

Det er kendt, at eksponering for behandling med AIIRA under anden og tredje trimester kan inducere human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, hæmning af kraniets knogledannelse) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkalæmi) (se pkt. 5.3).

Hvis der er givet AIIRAer under graviditetens anden trimester, anbefales ultralydskontrol af nyrefunktionen og kraniet.

Spædbørn, hvis mødre har taget AIIRAer skal observeres omhyggeligt for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

Thiazider passerer placentabarrieren og findes i navlesnorsblod. De kan forårsage nedsat placentaperfusion, elektrolytforstyrrelser hos fostret og muligvis også andre reaktioner, der er forekommet hos voksne. Der er rapporteret tilfælde af neonatal trombocytopeni eller føtal/neonatal gulsot ved maternel thiazidbehandling. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS indeholder hydrochlorthiazid og kan derfor ikke anbefales under graviditetens første trimester. Forud for planlagt graviditet skal der skiftes til anden passende behandling.

Amning:

Da der ikke foreligger oplysninger om anvendelse af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS under amning, frarådes brugen af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, og andre behandlinger med en mere veletableret sikkerhedsprofil for anvendelse under amning foretrækkes. Dette gælder især ved amning af nyfødte eller for tidligt fødte børn.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. På baggrund af de farmakodynamiske egenskaber er det dog usandsynligt, at Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vil påvirke denne evne. Ved bilkørsel eller betjening af maskiner, skal der tages hensyn til, at der kan opstå svimmelhed eller træthed under behandling.

4.8 Bivirkninger

Kombination af irbesartan/hydrochlorthiazid:

Tabel 1 viser hyppigheden af bivirkninger rapporteret efter markedsføring og bivirkninger observeret i placebokontrollerede studier, hvor 898 hypertensive patienter blev behandlet med forskellige doser (interval: 37,5 mg/6,25 mg til 300 mg/25 mg irbesartan/hydrochlorthiazid).

Hyppigheden af uønskede hændelser anført nedenfor defineres i henhold til følgende konventioner: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

Tabel 1: Bivirkninger fra placebokontrollerede studier, og bivirkninger rapporteret efter markedsføring*

<i>Undersøgelser:</i>	Almindelig:	Øget serum carbamid, kreatinin og kreatinkinase
	Ikke almindelig:	Fald i serum kalium og natrium
<i>Hjerte:</i>	Ikke almindelige:	Synkope, hypotension, takykardi, ødem

<i>Nervesystemet:</i>	Almindelig:	Svimmelhed
	Ikke almindelig:	Ortostatisk svimmelhed
	Ikke kendt:	Hovedpine
<i>Øre og labyrint:</i>	Ikke kendt:	Tinnitus
<i>Luftveje, thorax og mediastinum:</i>	Ikke kendt:	Hoste
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	Almindelig:	Kvalme/opkastning
	Ikke almindelig:	Diarré
	Ikke kendt:	Dyspepsi, smagsforstyrrelse
<i>Nyrer og urinveje:</i>	Almindelig:	Abnorm vandladning
	Ikke kendt:	Nedsat nyrefunktion inklusive isolerede tilfælde af nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4)
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	Ikke almindelig:	Hævelse af ekstremiteter
	Ikke kendt:	artralgi, myalgi
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	Ikke kendt:	Hyperkalæmi
<i>Vaskulære sygdomme:</i>	Ikke almindelig:	Rødme
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	Almindelig:	Træthed
<i>Immunsystemet:</i>	Ikke kendt:	Sjældne tilfælde af overfølsomhedsreaktioner som fx angioødem, udslæt og urticaria
<i>Lever og galdeveje:</i>	Ikke kendt:	Hepatitis, abnorm leverfunktion
<i>Det reproduktive system og mammae:</i>	Ikke almindelig:	Seksuel dysfunktion, ændret libido

*Hyppigheden af bivirkninger rapporteret efter markedsføring er angivet som "ikke kendt".

Yderligere information om de individuelle stoffer: Udover ovenfor nævnte bivirkninger for kombinationspræparatet, kan andre tidligere rapporterede bivirkninger i forbindelse med ét af de individuelle stoffer være potentielle bivirkninger ved Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Tabel 2 og 3 viser bivirkningerne af de individuelle stoffer i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Tabel 2: Bivirkninger rapporteret ved anvendelse af **irbesartan** alene

<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	Ikke almindelig:	Brystsmerter
---	------------------	--------------

Tabel 3: Bivirkninger (uden hensyn til forbindelse med lægemidlet) rapporteret ved anvendelse af **hydrochlorthiazid** alene

<i>Undersøgelser:</i>	Ikke kendt:	Elektrolytforstyrrelser (inklusive hypokalæmi og hyponatriæmi, se pkt. 4.4), hyperurikæmi, glukosuri, hyperglykæmi, stigning i kolesterol og triglycerider
<i>Hjerte:</i>	Ikke kendt:	Hjertearytmi
<i>Blod og lymfesystem:</i>	Ikke kendt:	Aplastisk anæmi, knoglemarvsdepression, neutropeni/agranulocytose, hæmolytisk anæmi, leukopeni, trombocytopeni
<i>Nervesystem:</i>	Ikke kendt:	Svimmelhed, paræstesier, uklarhed, rastløshed
<i>Øjne:</i>	Ikke kendt:	Forbigående sløret syn, xanthopsia
<i>Luftveje, thorax og mediastinum:</i>	Ikke kendt:	Åndenød (inklusive pneumoni og pulmonalt ødem)
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	Ikke kendt:	pancreatitis, anorexia, diarrhoea, constipation, gastric irritation, sialadenitis, loss of appetite

<i>Nyrer og urinveje:</i>	Ikke kendt:	Interstitiel nefritis, nyreinsufficiens
<i>Hud og subkutane væv:</i>	Ikke kendt:	Anafylaktiske reaktioner, toksisk epidermal nekrolyse, nekrotiserende angitis (vasculitis, kutan vasculitis), kutan lupus erythematosus-lignende reaktioner, reaktivering af kutan lupus erythematosus, fotosensitivitetsreaktioner, udslæt, urticaria
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	Ikke kendt:	Svækkelse, muskelspasmer
<i>Vaskulære sygdomme:</i>	Ikke kendt:	Postural hypotension
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	Ikke kendt:	Feber
<i>Lever og galdeveje:</i>	Ikke kendt:	Gulsot (intrahepatisk kolestatisk gulsot)
<i>Psyriske forstyrrelser:</i>	Ikke kendt:	Depression, søvnforstyrrelser

De dosisafhængige bivirkninger med hydrochlorthiazid (specielt elektrolytforstyrrelser) kan øges ved anvendelse af højere dosis af hydrochlorthiazid.

4.9 Overdosering

Der foreligger ikke specifikke oplysninger om behandling af overdosering med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Patienten skal monitoreres tæt, og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Behandlingen afhænger af, hvor længe det er siden, stoffet blev indtaget og graden af symptomer. Foreslåede tiltag omfatter induktion af opkastning og/eller gastrisk udskylning. Aktivt kul kan være nyttig til behandling af overdosering. Serum-elektrolytter og kreatinin monitoreres tæt. Ved hypotension lægges patienten i rygleje og salt- og væsketilskud administreres straks.

Hypotension og takykardi forventes at være de mest sandsynlige symptomer på irbesartan-overdosering. Bradykardi kan dog ligeledes forekomme.

På grund af voldsom diurese medfører overdosis af hydrochlorthiazid elektrolyt-depletion (hypokaliæmi, hypochloræmi, hyponatriæmi) og dehydrering. De mest almindelige tegn og symptomer på overdosering er kvalme og somnolens. Hypokaliæmi kan medføre muskelkramper og/eller medvirke til kardiell arytmi, som er forbundet med samtidig anvendelse af digitalisglykosider eller visse antiarytmiske lægemidler.

Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse. Det er ikke fastlagt i hvor stor udstrækning hydrochlorthiazid fjernes ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: angiotensin-II antagonist, kombinationer.
ATC-kode: C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS er en kombination af en angiotensin-II receptorantagonist, irbesartan, og et thiaziddiuretikum, hydrochlorthiazid. Kombinationen af disse stoffer medfører en større reduktion af blodtrykket end der opnås med hver komponent alene.

Irbesartan er en potent, oral aktiv, selektiv angiotensin-II receptor (AT₁ undergruppe) antagonist. Stoffet antages at blokere alle virkninger af angiotensin-II, som bliver medieret af AT₁ receptoren, uafhængigt af angiotensin-II-syntesens kilde eller rute. Den selektive antagonisme mod angiotensin-II (AT₁) receptorerne resulterer i en forhøjelse af plasma-renin- og angiotensin-II-niveauerne og i nedsat aldosteron i plasma. Serum-kalium påvirkes ikke nævneværdigt, når irbesartan

administreres alene ved de anbefalede doser til patienter, uden udvikling af elektrolytforstyrrelser (se pkt. 4.4 og 4.5). Irbesartan hæmmer ikke ACE (kininase-II), et enzym som producerer angiotensin-II og også nedbryder bradykinin til inaktive metabolitter. Irbesartan kræver ingen metabolisk aktivering for at blive aktivt.

Hydrochlorthiazid er et thiaziddiuretikum. Mekanismen for thiaziddiuretikas antihypertensive virkning er ikke afklaret. Thiazider påvirker den renale tubulære mekanisme for elektrolyt-reabsorption og øger udskillelsen af natrium og chlorid i omtrent ækvivalente mængder. Den diuretiske virkning af hydrochlorthiazid reducerer plasmavolumen, øger plasma-reninaktiviteten, øger aldosteron-udskillelsen med heraf følgende øget urinært kalium- og bikarbonat-tab og nedsat serum-kalium. Samtidig administration af irbesartan ændrer det kalium-tab, der er forbundet med disse diuretika, formodentligt ved at blokere renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Ved behandling med hydrochlorthiazid starter diuresen inden for 2 timer og toppe efter ca. 4 timer, mens virkningen varer ved i ca. 6-12 timer.

Kombinationen af hydrochlorthiazid og irbesartan giver en dosisrelateret additiv reduktion af blodtrykket over hele det terapeutiske dosisinterval for de enkelte lægemidler. Tillæg af 12,5 mg hydrochlorthiazid til 300 mg irbesartan 1 gang dagligt hos patienter, der ikke er adækvat behandlet med 300 mg irbesartan alene, medførte yderligere placebo-korrigeret diastolisk blodtryksreduktion ved laveste måling (24 timer efter dosis) på 6,1 mmHg. Kombinationen af 300 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid medførte en total placebo-korrigeret systolisk/diastolisk reduktion på op til 13,6/11,5 mmHg.

Begrænsede kliniske data (7 patienter ud af 22) tyder på, at patienter, som ikke er tilstrækkeligt regulerede med 300 mg/12,5 mg-kombinationen, kan respondere ved dosisøgning til 300/25 mg. Der er hos disse patienter observeret en øgning i blodtryksreduktionen for såvel systolisk blodtryk (SBP) som diastolisk blodtryk (DBP) (henholdsvis 13,3 mmHg og 8,3 mmHg).

Dosering 1 gang dagligt med 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid gav en systolisk/diastolisk gennemsnitlig placebojusteret blodtryksreduktion ved laveste måling (24 timer efter dosis) på 12,9/6,9 mmHg hos patienter med let til moderat hypertension. Den maksimale effekt blev opnået efter 3-6 timer. Ved ambulant blodtrykskontrol medførte kombinationen af 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid, 1 gang dagligt, en vedvarende reduktion af blodtrykket over en 24 timers periode med en gennemsnitlig 24 timers placebo-korrigeret systolisk/diastolisk reduktion på 15,8/10,0 mmHg. Forholdet mellem den laveste og den maksimale effekt af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg /12,5 mg var 100%, når blodtrykket blev monitoreret ambulant. Forholdet mellem den laveste og den maksimale effekt var henholdsvis 68% og 76% for Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg /12,5 mg og Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg /12,5 mg, når effekten blev målt med blodtryksmanchet ved kontrolbesøg. Disse 24-timers resultater blev observeret uden at der opstod overdreven reduktion af blodtrykket på det maksimale niveau. De er sammenlignelige med den sikre og effektive reduktion af blodtrykket, som opnås med dosering 1 gang dagligt.

Hos patienter, der ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med 25 mg hydrochlorthiazid alene, gav et tillæg af irbesartan en yderligere placebo-korrigeret systolisk/diastolisk gennemsnitlig reduktion på 11,1/7,2 mmHg.

Den blodtryksnedsættende effekt af irbesartan i kombination med hydrochlorthiazid viser sig efter første dosis og varer ved i 1-2 uger, med maksimal effekt efter 6-8 uger. I langsigtede opfølgingsstudier blev virkningen af irbesartan/hydrochlorthiazid opretholdt i mere end 1 år. Der er hverken observeret rebound-hypertension for irbesartan eller hydrochlorthiazid. Dette er dog ikke undersøgt specifikt for Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Effekten af en kombinationsbehandling med irbesartan og hydrochlorthiazid på morbiditet og mortalitet er ikke undersøgt. Epidemiologiske undersøgelser har vist, at langtidsbehandling med hydrochlorthiazid reducerer risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Virkningen af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS afhænger ikke af alder eller køn. Som med andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensinsystemer, har sorte, hypertensive patienter betydelig mindre respons på enkeltstofbehandling med irbesartan. Når irbesartan administreres samtidig med en lille dosis hydrochlorthiazid (fx 12,5 mg dagligt), nærmer det antihypertensive respons hos sorte patienter sig det, der ses hos hvide.

Et randomiseret, dobbeltblindt, aktivt kontrolleret, parallelt multicenterforsøg af 8 ugers varighed har evalueret effekten og sikkerheden af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS som initial behandling ved svær hypertension (defineret som SeDBT ≥ 110 mmHg). Ialt 697 patienter randomiseredes i forholdet 2:1 til irbesartan/hydrochlorothiazid 150 mg/12,5 mg eller irbesartan 150 mg, og med systematisk titrering (inden evaluering af respons på den lavere dosis) efter 1 uge til henholdsvis irbesartan/hydrochlorothiazid 300 mg/25 mg eller irbesartan 300 mg.

58% af de inkluderede patienter var mænd. Gennemsnitsalderen var 52,5 år; 13% var ≥ 65 år, og kun 2% var ≥ 75 år. 12% af patienterne var diabetikere, 34% var hyperlipidæmiske, og den hyppigste kardiovaskulære tilstand var stabil angina pectoris hos 3,5% af patienterne.

Det primære formål med forsøget var at sammenligne andelen af patienter hvis SeDBT var kontrolleret (SeDBT < 90 mmHg) ved Uge 5. 47,2% af patienterne i kombinationsbehandling nåede et dal-SeDBT < 90 mmHg sammenlignet med 33,2% af patienterne behandlet med irbesartan ($p = 0,0005$). Det gennemsnitlige blodtryk ved baseline var ca. 172/113 mmHg i begge behandlingsgrupper. Faldet i SeSBT/SeDBT ved 5 uger var henholdsvis 30,8/24,0 mmHg og 21,1/19,3 mmHg for irbesartan/hydrochlorothiazid og irbesartan ($p < 0,0001$).

Typen og forekomsten af de bivirkninger, der er indberettet hos patienter, som har modtaget behandling med kombinationen, svarede til bivirkningsprofilen for patienter i enkeltstofbehandling. Der blev under den 8-uger lange behandlingsperiode ikke indberettet tilfælde af syncope i nogen af behandlingsgrupperne. Henholdsvis 0,6% og 0% af patienterne oplevede hypotension og henholdsvis 2,8% og 3,1% oplevede svimmelhed i ved kombinationsbehandling og enkeltstofbehandling.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Samtidig administration af hydrochlorthiazid og irbesartan har ingen effekt på de 2 lægemidlers farmakokinetik.

Irbesartan og hydrochlorthiazid er oralt aktive stoffer, som ikke kræver biotransformation for at være aktive. Ved oral administration af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS er den absolutte orale biotilgængelighed 60-80% for irbesartan og 50-80% for hydrochlorthiazid. Fødeindtagelse påvirker ikke biotilgængeligheden af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Den maksimale plasmakonzentration optræder i løbet af 1,5-2 timer efter oral administration af irbesartan og 1-2,5 timer efter administration af hydrochlorthiazid.

Irbesartans plasma-proteinbindingen er ca. 96%, med en ubetydelig binding til cellulære blodkomponenter. Fordelingsvolumen er 53-93 liter for irbesartan. Hydrochlorthiazid er 68% proteinbundet i plasma, og dets tilsyneladende fordelingsvolumen er 0,83-1,14 l/kg.

Irbesartan udviser lineær og dosisproportionel farmakokinetik i et dosisinterval på 10-600 mg. Der blev observeret en mindre end proportional øgning af peroral absorption ved doser over 600 mg (2 gange den maksimale anbefalede dosis). Årsagen til dette er ukendt. Total body- og nyreclearance er henholdsvis 157-176 og 3-3,5 ml/min. Den terminale halveringstid for irbesartan er 11-15 timer. Steady-state plasmakonzentration nås i løbet af 3 dage efter påbegyndelse af behandling 1 gang dagligt. Der er set begrænset akkumulering af irbesartan ($< 20\%$) i plasma efter gentagne doseringer, 1 gang dagligt. Der er i en undersøgelse med kvindelige, hypertensive patienter observeret noget højere plasmakonzentrationer af irbesartan. Der var dog ingen forskel i halveringstid og akkumulering. Dosisjustering er ikke nødvendig hos kvindelige patienter. Irbesartan AUC- og $C_{\max}$ -værdier var også noget større hos ældre patienter (≥ 65 år) end hos yngre patienter (18-40 år). Den terminale

halveringstid ændredes dog ikke signifikant. Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter. Den gennemsnitlige plasmahalveringstid for hydrochlorthiazid angives at være på 5-15 timer.

Efter oral eller intravenøs administration af ^{14}C irbesartan, kan 80-85% af den cirkulerende radioaktivitet i plasma tilskrives uomdannet irbesartan. Irbesartan omdannes i leveren ved konjugering som glucuronid og ved oxidation. Den vigtigste cirkulerende metabolit er glucuronidet af irbesartan (ca. 6%). *In-vitro* undersøgelser viser at irbesartan primært oxideres af cytokrom P450-enzymet CYP2C9. Isoenzym CYP3A4 har kun ubetydelig effekt. Irbesartan og dets metabolitter udskilles gennem både galde og nyrer. Efter enten peroral eller intravenøs administration af ^{14}C irbesartan, genfindes ca. 20% radioaktivitet i urinen og resten i afføringen. Mindre end 2% af dosis udskilles uomdannet i urinen som irbesartan. Hydrochlorthiazid metaboliseres ikke, men udskilles hurtigt via nyrerne. Mindst 61% af den orale dosis udskilles uomdannet inden for 24 timer. Hydrochlorthiazid passerer placentabarrieren, men ikke blod/hjernebarrieren, og det udskilles i modermælk.

Nedsat nyrefunktion: Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med nedsat nyrefunktion eller i hæmodialyse. Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse. Halveringstiden for hydrochlorthiazid forlænges til 21 timer hos patienter med kreatininclearance < 20 ml/min.

Nedsat leverfunktion: Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med mild/moderat cirrhose.

Der er ikke foretaget undersøgelser af patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Irbesartan/hydrochlorthiazid: Potentiel toksicitet for irbesartan/hydrochlorthiazid-kombinationen efter oral administration blev undersøgt hos rotter og makakaber i studier af op til 6 måneders varighed. Der blev ikke observeret toksikologiske fund med relevans for human terapeutisk anvendelse.

Følgende ændringer, observeret hos rotter og makakaber, der fik en kombination af irbesartan/hydrochlorthiazid på 10/10 og 90/90 mg/kg/dag, blev også set ved anvendelse af de individuelle stoffer og/eller var sekundære til blodtryksnedsættelse (der blev ikke observeret signifikante toksikologiske interaktioner):

- nyreforandringer karakteriseret ved let øgning af serum-urea og kreatinin samt hyperplasi/hypertrofi af det juxtaglomerulære apparat, hvilket er en direkte konsekvens af interaktion mellem irbesartan og renin angiotensin systemet;
- let fald i erytrocytparametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit);
- i et 6 måneders toksicitetsstudie med irbesartan 90 mg/kg/dag, hydrochlorthiazid 90 mg/kg/dag, og irbesartan/hydrochlorthiazid 10/10 mg/kg/dag blev der observeret misfarvning, sår og fokal nekrose af ventrikelslimhinden hos rotter. Disse læsioner blev ikke observeret hos makakaber;
- et fald i serum-kalium på grund af hydrochlorthiazid og delvis forebyggelse, når hydrochlorthiazid blev givet i kombination med irbesartan.

De fleste af de nævnte virkninger synes at være forårsaget af irbesartans farmakologiske aktivitet (blokering af angiotensin-II-induceret hæmning af reninudskillelse, med stimulation af de reninproducerende celler). De optræder også med angiotensin-konverterende enzymhæmmere. Disse fund synes ikke at have relevans ved anvendelse af terapeutiske doser af irbesartan/hydrochlorthiazid til mennesker.

Der er ikke set tegn på teratogen effekt hos rotter, der fik kombination af irbesartan og hydrochlorthiazid i doser, som forårsager maternal toksicitet. Effekten af irbesartan/hydrochlorthiazid på fertilitet er ikke evalueret i dyrestudier, da der ikke har været tegn på skadelig effekt på fertiliteten hos dyr eller mennesker med de individuelle stoffer. Derimod har en anden angiotensin-II antagonist påvirket fertilitetsparametre i dyrestudier, når denne blev givet alene. Disse fund er også observeret ved lavere doser af denne anden angiotensin-II antagonist, når den blev givet i kombination med hydrochlorthiazid.

Der var ingen tegn på mutagenicitet eller clastogenicitet med irbesartan/hydrochlorthiazid-kombinationen. Det karcinogene potentiale af irbesartan og hydrochlorthiazid i kombination er ikke evalueret i dyrestudier.

Irbesartan: Der var ikke tegn på abnorm systemisk eller målorgan-toksicitet ved klinisk relevante doser. I prækliniske sikkerhedsstudier medførte store doser irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos rotter og ≥ 100 mg/kg/dag hos makakaber) en reduktion i røde blodlegemeparametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit). Ved meget store doser (≥ 500 mg/kg/dag) inducerede irbesartan degenerative forandringer i nyrerne (fx interstitiel nefritis, tubulær udvidelse, basofile tubuli, øgede plasmakoncentrationer af carbamid og kreatinin) hos rotter og makakaber. Effekten anses for at være sekundær til den hypotensive effekt af lægemidlet, som medfører nedsat renal perfusion. Derudover inducerede irbesartan hyperplasi/hypertrofi af de juxtaglomerulære celler (hos rotter ved ≥ 90 mg/kg/dag, hos makakaber ved ≥ 10 mg/kg/dag). Alle disse ændringer ansås for at være forårsaget af irbesartans farmakologiske virkning. Ved terapeutiske doser af irbesartan til mennesker, synes hyperplasi/hypertrofi af de renale juxtaglomerulære celler ikke at have nogen relevans. Der var ingen tegn på mutagenicitet, clastogenicitet eller karcinogenicitet. I dyrestudier med irbesartan sås forbigående toksisk effekt (øget nyrebækkenkavitation, hydroureter eller subkutan ødem) hos rottefoster. Denne toksiske effekt forsvandt efter fødslen. Hos kaniner sås abort eller tidlig resorption ved doser, som forårsagede signifikant maternel toksicitet, inklusive mortalitet. Der blev ikke observeret teratogen effekt hos hverken rotter eller kaniner.

Hydrochlorthiazid: Selvom der er fundet modstridende resultater vedrørende genotoksisk eller karcinogen effekt, har det, på trods af et stort humant materiale, ikke været muligt at påvise en sammenhæng mellem anvendelse af hydrochlorthiazid og en stigning i antallet af neoplasmer.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne:

Lactosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Croscarmellosenatrium
Hypromellose
Silikondioxid
Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Lactosemonohydrat
Hypromellose
Titandioxid
Macrogol 3000
Rød og gul jernoxid
Carnaubavoks.

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Kartoner med 14 tabletter; 1 blisterkort med 14 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblistere
Kartoner med 28 tabletter; 2 blisterkort med 14 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblistere
Kartoner med 56 tabletter; 4 blisterkort med 14 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblistere
Kartoner med 84 tabletter; 6 blisterkort med 14 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblistere
Kartoner med 98 tabletter; 7 blisterkort med 14 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblistere
Kartoner med 56 x 1 tablet; 7 blisterkort med 8 x 1 tablet i PVC/PVDC/perforerede aluminiumblistere med enkeltdosis.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/369/017-022

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. januar 2007
Dato for seneste genregistrering:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMAAs) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg filmoverttrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmoverttrukken tablet indeholder 300 mg irbesartan og 25 mg hydrochlorthiazid.

Hjælpestof:

Hver filmoverttrukken tablet indeholder 53,3 mg lactose (som lactosemonohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmoverttrukken tablet.

Lys rød, bikonveks, oval, med et hjerte præget på den ene side, og nummeret 2788 præget på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension.

Denne faste dosiskombination er indiceret til voksne patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres adækvat med irbesartan eller hydrochlorthiazid alene (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kan administreres 1 gang dagligt med eller uden samtidig fødeindtagelse.

Dosistitrering af de enkelte komponenter (dvs. irbesartan og hydrochlorthiazid) kan anbefales.

Når en direkte ændring fra monoterapi til de faste kombinationer påtænkes, bør følgende retningslinjer overvejes:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg kan gives til patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilstrækkeligt med hydrochlorthiazid eller irbesartan 150 mg alene;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg kan gives til patienter, der er utilstrækkeligt regulerede med irbesartan 300 mg eller med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg kan gives til patienter, der er utilstrækkeligt regulerede med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg /12,5 mg.

Højere doser end 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorthiazid, 1 gang dagligt frarådes.

Om nødvendigt kan Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kombineres med andre antihypertensiva (se pkt. 4.5).

Nyrefunktionsnedsættelse: På grund af hydrochlorthiazid-komponenten anbefales Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ikke til patienter med alvorlig nyreinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min). Loop-diuretika er at foretrække frem for thiazider til denne patientgruppe.

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med nedsat nyrefunktion, hvis den renale kreatininclearance er ≥ 30 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4).

Leverfunktionsnedsættelse: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS er ikke indiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion. Thiazider skal anvendes med forsigtighed til patienter med leverfunktionsnedsættelse. Dosisjustering af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS til patienter med mild eller moderat leverfunktionsnedsættelse er ikke nødvendig (se pkt. 4.3).

Ældre patienter: Dosisjustering af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS til ældre patienter er ikke nødvendig.

Børn: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS frarådes til behandling af børn og unge pga. manglende viden om sikkerhed og virkning.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne (se pkt. 6.1) eller over for andre sulfonamiderivater (hydrochlorothiazid er et sulfonamiderivat)
- Graviditet i 2. eller 3. trimester (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Alvorlig nyrefunktionsnedsættelse (kreatininclearance < 30 ml/min)
- Refraktær hypokaliæmi, hypercalcæmi
- Alvorlig leverfunktionsnedsættelse, biliær cirrhose og cholestase

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hypotension - patienter med hypovolæmi: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS er kun sjældent blevet associeret med symptomatisk hypotension hos hypertensive patienter uden andre risikofaktorer for hypotension. Symptomatisk hypotension kan forventes at optræde hos patienter med hypovolæmi og/eller hyponatriæmi forårsaget af kraftig diuretisk behandling, nedsat saltindtag gennem kosten, diarré eller opkastning. Sådanne tilstande skal korrigeres inden påbegyndelse af behandling med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Renal arteriellenose - Renovaskulær hypertension: Der er øget risiko for alvorlig hypotension og nyreinsufficiens, hvis patienter med bilateral nyrearteriellenose eller stenose af arterien til den eneste fungerende nyre behandles med angiotensin-konverterende enzymhæmmere eller angiotensin-II receptor-antagonister. Selvom dette ikke er dokumenteret for Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, kan der forventes en tilsvarende effekt.

Nyrefunktionsnedsættelse og nyretransplantation: Når Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales periodisk monitorering af serum-kalium, serum-kreatinin og serum-urinsyre-niveauer. Der er ingen erfaring med administration af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS til nyligt nyretransplanterede patienter. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS må ikke anvendes til patienter med alvorlig nyrefunktionsnedsættelse (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3). Der kan forekomme thiaziddiuretika-associeret azotæmi hos patienter med nedsat nyrefunktion. Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion, hvis kreatininclearance ≥ 30 ml/min. Dog skal denne faste dosis-kombination gives med forsigtighed til patienter med mildt til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 30 ml/min, men < 60 ml/min).

Nedsat leverfunktion: Thiazider skal anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion eller progressiv leversygdom, da mindre ændringer af væske- og elektrolytbalancen kan fremskynde hepatisk koma. Der er ingen klinisk erfaring med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS hos patienter med nedsat leverfunktion.

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati: Som ved behandling med andre vasodilatorer skal der udvises ekstra forsigtighed hos patienter, der lider af aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær aldosteronisme: Patienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensive stoffer, der virker gennem hæmning af renin-angiotensinsystemet. Derfor frarådes brug af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Metabolisk og endokrin virkning: Thiazidbehandling kan svække glukosetolerancen. Hos diabetespatienter kan være nødvendig at justere dosis af insulin og af orale hypoglykæmiske lægemidler. Latent diabetes mellitus kan blive manifest under thiazidbehandling. Thiazidbehandling er associeret med forhøjede kolesterol- og triglycerid-niveauer, Der er dog rapporteret minimal eller ingen effekt ved en dosis på 12,5 mg som findes i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Der kan forekomme hyperurikæmi, eller regulær urinsyreigt kan blive fremskyndet, hos visse patienter i thiazidbehandling.

Elektrolytforstyrrelser: Som for alle patienter i diuretisk behandling, skal der med passende mellemrum foretages periodisk kontrol af serum-elektrolytter.

Thiazider, inklusive hydrochlorthiazid, kan medføre væske- eller elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi, hyponatriæmi og hypokloræmisk alkalose). Advarselstegn på væske- eller elektrolytforstyrrelser kan være mundtørhed, tørst, svækkelse, sløvhed, døsighed, rastløshed, muskelsmerter eller kramper, muskulær træthed, hypotension, oliguri, takykardi og gastrointestinale forstyrrelser, såsom kvalme og opkastning.

Selvom thiaziddiuretika kan udvikle hypokaliæmi, kan samtidig behandling med irbesartan reducere diuretika-induceret hypokaliæmi. Risikoen for hypokaliæmi er størst hos patienter med levercirrhose, patienter med hyppig vandladning, patienter der indtager utilstrækkelig mængde elektrolytter oralt, og hos patienter i samtidig behandling med kortikosteroider eller ACTH. Omvendt kan der opstå hyperkaliæmi på grund af irbesartankomponenten i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Det er især tilfældet ved nyrefunktionsnedsættelse og/eller hjertesygdom og diabetes mellitus. Adækvat monitorering af serum-kalium anbefales hos patienter i risikogruppen. Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud eller kaliumholdige saltsubstitutioner skal derfor gives med forsigtighed sammen med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (se pkt. 4.5).

Der er ingen tegn på, at irbesartan reducerer eller forebygger diuretika-induceret hyponatriæmi. Kloridmangel er generelt beskeden og kræver normalt ingen behandling.

Thiazider kan sænke urin-calciumudskillelsen og forårsage intermitterende og let forhøjelse af serum-calcium uden kendte forstyrrelser af calciummetabolismen. Markant hypercalcæmi kan være tegn på skjult hyperparathyreoidisme. Thiazidbehandling skal seponeres, før parathyreoideafunktionen undersøges.

Der er ved behandling med thiazider påvist øget urinudskillelse af magnesium, som kan medføre hypomagnesiæmi.

Lithium: Kombination af Lithium og Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS frarådes (se pkt. 4.5).

Doping-test: Indholdet af hydrochlorthiazid i dette lægemiddel kan medføre et positivt fund ved en Doping-test.

Generelt: Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion hovedsageligt afhænger af renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet (fx patienter med alvorlig hjersteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, inklusive nyrearteriestenose), er behandling med angiotensin-konverterende enzyhmæmmere eller angiotensin-II recepterantagonister, der påvirker dette system, blevet forbundet med akut hypotension, azotæmi, oliguri og i sjældne tilfælde akut nyresvigt. Ved behandling med et antihypertensivt stof kan en voldsom sænkning af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom medføre myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Der kan forekomme overfølsomhedsreaktioner over for hydrochlorthiazid hos patienter med eller uden allergisk eller bronkial astma-anamnese. Sandsynligheden er dog større hos patienter med allergisk eller bronkial astma-anamnese.

Der er rapporteret exacerbation eller provokation af systemisk lupus erythematosus ved brug af thiaziddiuretika.

Der er rapporteret fotosensitivitetsreaktioner med thiazid-diuretika (se pkt. 4.8). Det anbefales at stoppe behandlingen, hvis fotosensitivitetsreaktioner opstår under behandlingen. Hvis det er nødvendigt at genoptage diuretika-behandlingen, anbefales det at beskytte udsatte områder mod for sol og kunstige UVA-stråler.

Graviditet: Behandling med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAer) bør ikke påbegyndes under graviditet. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRA skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRA seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Lactose: Dette lægemiddel indeholder lactose. Patienter med sjældne arvelige problemer med galactoseintolerans, Lapp-lactase eller glucose-galactosemalabsorption bør ikke anvende dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre antihypertensive stoffer: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSs antihypertensive virkning kan øges ved samtidig administration af andre antihypertensive stoffer. Irbesartan og hydrochlorthiazid (i doser på op til 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorthiazid) er administreret samtidig med andre antihypertensive stoffer, inklusive calcium-blokkere og beta-adrenerge blokkere, uden problemer. Forudgående behandling med store doser diuretika kan resultere i hypovolæmi og risiko for hypotension, når der påbegyndes behandling med irbesartan med eller uden thiaziddiuretika (se pkt. 4.4).

Lithium: Der er blevet rapporteret reversibel øgning af serum-lithiumkoncentrationer og toksicitet ved samtidig administration af lithium og angiotensin-konverterende enzymhæmmere. Med irbesartan er en lignende effekt hidtil kun rapporteret i meget sjældne tilfælde. Derudover reducerer thiazider nyreclearance af lithium og dermed øges risikoen for lithium toksicitet ved behandling med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Derfor frarådes kombination af lithium og Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (se pkt. 4.4). Såfremt samtidig administration skønnes nødvendig, anbefales det at kontrollere serum-lithiumværdier omhyggeligt.

Lægemidler, der påvirker kalium: Den kalium-depleterende virkning af hydrochlorthiazid dæmpes af irbesartans kalium-besparende effekt. En sådan indvirkning af hydrochlorthiazid på serum-kalium kan dog forventes at blive forstærket af andre stoffer associeret med kaliumtab og hypokaliæmi (fx andre kalium-diuretika, laxantia, amphotericin, carbenoxolon, penicillin G natrium). Baseret på erfaringer med andre præparater, som dæmper renin-angiotensinsystemet, har det omvendt vist sig, at samtidig brug af kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre præparater, der kan øge serum-kalium, fx heparinnatrium, kan øge serum-kalium. For risikopatienter anbefales tilstrækkelig monitorering af serum-kalium (se pkt. 4.4).

Lægemidler, der påvirkes af serum-kaliumforstyrrelser: Det anbefales at måle serum-kalium periodisk, når Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS administreres sammen med lægemidler, der påvirkes af serum-kaliumforstyrrelser (fx digitalis glykosider, antiarytmika).

Nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler: Når angiotensin II-antagonister administreres samtidig med nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (fx selektive COX-2-hæmmere, acetylsalicylsyre (> 3 g/dag) og non-selektive NSAID) kan den antihypertensive virkning svækkes. Som det er tilfældet med ACE-hæmmere, kan samtidig anvendelse af angiotensin II-antagonister og NSAID medføre øget risiko for forværring af nyrefunktionen, herunder muligt akut nyresvigt samt øgning af serum-kalium. Det gælder især hos patienter som i forvejen har dårlig nyrefunktion. Der skal udvises forsigtighed, når denne kombination anvendes, især hos ældre. Patienterne skal være tilstrækkeligt hydrerede. Det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen efter samtidig behandling er initieret og periodisk derefter.

Yderligere information om irbesartaninteraktioner: Irbesartans farmakokinetik er i kliniske forsøg ikke blevet påvirket af hydrochlorthiazid. Irbesartan metaboliseres hovedsageligt af CYP2C9 og i mindre udstrækning ved glucuronidering. Der er ikke observeret signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig administration af irbesartan og warfarin, et lægemiddel som metaboliseres af CYP2C9. Effekten af CYP2C9-induktorer, som fx rifampicin på irbesartans farmakokinetik er ikke evalueret. Digoxins farmakokinetik blev ikke ændret ved samtidig administration af irbesartan.

Yderligere information om hydrochlorthiazids interaktioner: Ved samtidig administration kan følgende stoffer give anledning til interaktioner med thiaziddiuretika:

Alkohol: Der kan forekomme forstærket ortostatisk hypotension;

Antidiabetiske lægemidler (orale stoffer og insuliner): Det kan være nødvendigt at dosisjustere den antidiabetiske behandling (se pkt. 4.4);

Colestyramin og colestipolresiner: Absorption af hydrochlorthiazid nedsættes ved tilstedeværelse af anioneresiner;

Kortikosteroider, ACTH: Elektrolytdepletion, specielt hypokaliæmi, kan forstærkes;

Digitalis glykosider: Thiazidinduceret hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi øger forekomsten af digitalisinducerede kardielle arytmier (se pkt. 4.4);

Non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler: Administration af et non-steroidt antiinflammatorisk lægemiddel kan reducere den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive virkning af thiaziddiuretika hos nogle patienter;

Aminer der sænker blodtrykket (fx noradrenalin): Virkningen af aminer, der sænker blodtrykket kan nedsættes, men ikke tilstrækkeligt til at udelukke deres anvendelse;

Nondepolariserende skelet/muskel-relaxanter (fx tubocurarin): Virkningen af nondepolariserende skelet/muskel-relaxanter kan forstærkes af hydrochlorthiazid;

Lægemidler mod urinsyreigt: Det kan være nødvendigt at justere dosis af lægemidler mod urinsyreigt, da hydrochlorthiazid kan øge niveauet af urinsyre i serum. Det kan være nødvendigt, at øge dosis af probenecid eller sulfinpyrazon. Samtidig administration af thiaziddiuretika kan øge hyppigheden af overfølsomhedsreaktioner over for allupurinol;

Calciumsalte: Thiaziddiuretika kan øge serum-calcium niveauet på grund af nedsat udskillelse. Hvis der gives calciumsupplement eller calciumsparende lægemiddel (fx D-vitamin), skal serum-calcium niveauet måles, og calcium-dosis justeres herefter;

Andre interaktioner: Den hyperglykæmiske effekt af beta-blokkere og diazoxid forstærkes af thiazider. Antikolinerge stoffer (fx atropin, beperiden) kan øge biotilgængeligheden af thiaziddiuretika ved at nedsætte den gastrointestinale bevægelighed og ventrikeltømningshastigheden. Thiazider kan øge risikoen for bivirkninger forårsaget af amantidin. Thiazider kan reducere nyreudskillelsen af cytotoxiske stoffer (fx cyklofosamid, methotrexat) og forstærke deres myelosuppressive effekt.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet:

AIIRAer bør ikke anvendes under graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Anvendelsen af AIIRA er kontraindiceret under graviditetens anden og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske data vedrørende risikoen for teratogenicitet efter anvendelse af ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er ikke entydige. Imidlertid kan en lille øget risiko ikke udelukkes. Der findes ingen kontrollerede epidemiologiske data vedrørende risikoen med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAer), men lignende risici kan findes for denne lægemiddelgruppe. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRAer skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRAer seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes.

Det er kendt, at eksponering for behandling med AIIRA under anden og tredje trimester kan inducere human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, hæmning af kraniets knogledannelse) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkalæmi) (se pkt. 5.3).

Hvis der er givet AIIRAer under graviditetens anden trimester, anbefales ultralydskontrol af nyrefunktionen og kraniet.

Spædbørn, hvis mødre har taget AIIRAer skal observeres omhyggeligt for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

Thiazider passerer placentabarrieren og findes i navlesnorsblod. De kan forårsage nedsat placentaperfusion, elektrolytforstyrrelser hos fostret og muligvis også andre reaktioner, der er forekommet hos voksne. Der er rapporteret tilfælde af neonatal trombocytopeni eller føtal/neonatal gulsot ved maternel thiazidbehandling. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS indeholder hydrochlorthiazid og kan derfor ikke anbefales under graviditetens første trimester. Forud for planlagt graviditet skal der skiftes til anden passende behandling.

Amning:

Da der ikke foreligger oplysninger om anvendelse af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS under amning, frarådes brugen af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, og andre behandlinger med en mere veletableret sikkerhedsprofil for anvendelse under amning foretrækkes. Dette gælder især ved amning af nyfødte eller for tidligt fødte børn.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. På baggrund af de farmakodynamiske egenskaber er det dog usandsynligt, at Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vil påvirke denne evne. Ved bilkørsel eller betjening af maskiner, skal der tages hensyn til, at der kan opstå svimmelhed eller træthed under behandling.

4.8 Bivirkninger

Kombination af irbesartan/hydrochlorthiazid:

Tabel 1 viser hyppigheden af bivirkninger rapporteret efter markedsføring og bivirkninger observeret i placebokontrollerede studier, hvor 898 hypertensive patienter blev behandlet med forskellige doser (interval: 37,5 mg/6,25 mg til 300 mg/25 mg irbesartan/hydrochlorthiazid).

Hyppigheden af uønskede hændelser anført nedenfor defineres i henhold til følgende konventioner: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

Tabel 1: Bivirkninger fra placebokontrollerede studier, og bivirkninger rapporteret efter markedsføring*

<i>Undersøgelser:</i>	Almindelig:	Øget serum carbamid, kreatinin og kreatinkinase
	Ikke almindelig:	Fald i serum kalium og natrium
<i>Hjerte:</i>	Ikke almindelige:	Synkope, hypotension, takykardi, ødem

<i>Nervesystemet:</i>	Almindelig:	Svimmelhed
	Ikke almindelig:	Ortostatisk svimmelhed
	Ikke kendt:	Hovedpine
<i>Øre og labyrint:</i>	Ikke kendt:	Tinnitus
<i>Luftveje, thorax og mediastinum:</i>	Ikke kendt:	Hoste
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	Almindelig:	Kvalme/opkastning
	Ikke almindelig:	Diarré
	Ikke kendt:	Dyspepsi, smagsforstyrrelse
<i>Nyrer og urinveje:</i>	Almindelig:	Abnorm vandladning
	Ikke kendt:	Nedsat nyrefunktion inklusive isolerede tilfælde af nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4)
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	Ikke almindelig:	Hævelse af ekstremiteter
	Ikke kendt:	artralgi, myalgi
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	Ikke kendt:	Hyperkalæmi
<i>Vaskulære sygdomme:</i>	Ikke almindelig:	Rødme
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	Almindelig:	Træthed
<i>Immunsystemet:</i>	Ikke kendt:	Sjældne tilfælde af overfølsomhedsreaktioner som fx angioødem, udslæt og urticaria
<i>Lever og galdeveje:</i>	Ikke kendt:	Hepatitis, abnorm leverfunktion
<i>Det reproduktive system og mammae:</i>	Ikke almindelig:	Seksuel dysfunktion, ændret libido

*Hyppigheden af bivirkninger rapporteret efter markedsføring er angivet som "ikke kendt".

Yderligere information om de individuelle stoffer: Udover ovenfor nævnte bivirkninger for kombinationspræparatet, kan andre tidligere rapporterede bivirkninger i forbindelse med ét af de individuelle stoffer være potentielle bivirkninger ved Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Tabel 2 og 3 viser bivirkningerne af de individuelle stoffer i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Tabel 2: Bivirkninger rapporteret ved anvendelse af **irbesartan** alene

<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	Ikke almindelig:	Brystsmerter
---	------------------	--------------

Tabel 3: Bivirkninger (uden hensyn til forbindelse med lægemidlet) rapporteret ved anvendelse af **hydrochlorthiazid** alene

<i>Undersøgelser:</i>	Ikke kendt:	Elektrolytforstyrrelser (inklusive hypokalæmi og hyponatriæmi, se pkt. 4.4), hyperurikæmi, glukosuri, hyperglykæmi, stigning i kolesterol og triglycerider
<i>Hjerte:</i>	Ikke kendt:	Hjertearytmi
<i>Blod og lymfesystem:</i>	Ikke kendt:	Aplastisk anæmi, knoglemarvsdepression, neutropeni/agranulocytose, hæmolytisk anæmi, leukopeni, trombocytopeni
<i>Nervesystem:</i>	Ikke kendt:	Svimmelhed, paræstesier, uklarhed, rastløshed
<i>Øjne:</i>	Ikke kendt:	Forbigående sløret syn, xanthopsia
<i>Luftveje, thorax og mediastinum:</i>	Ikke kendt:	Åndenød (inklusive pneumoni og pulmonalt ødem)
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	Ikke kendt:	pancreatitis, anorexia, diarrhoea, constipation, gastric irritation, sialadenitis, loss of appetite

<i>Nyrer og urinveje:</i>	Ikke kendt:	Interstitiel nefritis, nyreinsufficiens
<i>Hud og subkutane væv:</i>	Ikke kendt:	Anafylaktiske reaktioner, toksisk epidermal nekrolyse, nekrotiserende angitis (vasculitis, kutan vasculitis), kutan lupus erythematosus-lignende reaktioner, reaktivering af kutan lupus erythematosus, fotosensitivitetsreaktioner, udslæt, urticaria
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	Ikke kendt:	Svækkelse, muskelspasmer
<i>Vaskulære sygdomme:</i>	Ikke kendt:	Postural hypotension
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	Ikke kendt:	Feber
<i>Lever og galdeveje:</i>	Ikke kendt:	Gulsot (intrahepatisk kolestatisk gulsot)
<i>Psyriske forstyrrelser:</i>	Ikke kendt:	Depression, søvnforstyrrelser

De dosisafhængige bivirkninger med hydrochlorthiazid (specielt elektrolytforstyrrelser) kan øges ved anvendelse af højere dosis af hydrochlorthiazid.

4.9 Overdosering

Der foreligger ikke specifikke oplysninger om behandling af overdosering med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Patienten skal monitoreres tæt, og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Behandlingen afhænger af, hvor længe det er siden, stoffet blev indtaget og graden af symptomer. Foreslåede tiltag omfatter induktion af opkastning og/eller gastrisk udskylning. Aktivt kul kan være nyttigt til behandling af overdosering. Serum-elektrolytter og kreatinin monitoreres tæt. Ved hypotension lægges patienten i rygleje og salt- og væsketilskud administreres straks.

Hypotension og takykardi forventes at være de mest sandsynlige symptomer på irbesartan-overdosering. Bradykardi kan dog ligeledes forekomme.

På grund af voldsom diurese medfører overdosis af hydrochlorthiazid elektrolyt-depletion (hypokaliæmi, hypochloræmi, hyponatriæmi) og dehydrering. De mest almindelige tegn og symptomer på overdosering er kvalme og somnolens. Hypokaliæmi kan medføre muskelkramper og/eller medvirke til kardiell arytmi, som er forbundet med samtidig anvendelse af digitalisglykosider eller visse antiarytmiske lægemidler.

Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse. Det er ikke fastlagt i hvor stor udstrækning hydrochlorthiazid fjernes ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: angiotensin-II antagonist, kombinationer.
ATC-kode: C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS er en kombination af en angiotensin-II receptorantagonist, irbesartan, og et thiaziddiuretikum, hydrochlorthiazid. Kombinationen af disse stoffer medfører en større reduktion af blodtrykket end der opnås med hver komponent alene.

Irbesartan er en potent, oral aktiv, selektiv angiotensin-II receptor (AT₁ undergruppe) antagonist. Stoffet antages at blokere alle virkninger af angiotensin-II, som bliver medieret af AT₁ receptoren, uafhængigt af angiotensin-II-syntesens kilde eller rute. Den selektive antagonisme mod angiotensin-II (AT₁) receptorerne resulterer i en forhøjelse af plasma-renin- og angiotensin-II-niveauerne og i nedsat aldosteron i plasma. Serum-kalium påvirkes ikke nævneværdigt, når irbesartan

administreres alene ved de anbefalede doser til patienter, uden udvikling af elektrolytforstyrrelser (se pkt. 4.4 og 4.5). Irbesartan hæmmer ikke ACE (kininase-II), et enzym som producerer angiotensin-II og også nedbryder bradykinin til inaktive metabolitter. Irbesartan kræver ingen metabolisk aktivering for at blive aktivt.

Hydrochlorthiazid er et thiaziddiuretikum. Mekanismen for thiaziddiuretikas antihypertensive virkning er ikke afklaret. Thiazider påvirker den renale tubulære mekanisme for elektrolyt-reabsorption og øger udskillelsen af natrium og chlorid i omtrent ækvivalente mængder. Den diuretiske virkning af hydrochlorthiazid reducerer plasmavolumen, øger plasma-reninaktiviteten, øger aldosteron-udskillelsen med heraf følgende øget urinært kalium- og bikarbonat-tab og nedsat serum-kalium. Samtidig administration af irbesartan ændrer det kalium-tab, der er forbundet med disse diuretika, formodentligt ved at blokere renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Ved behandling med hydrochlorthiazid starter diuresen inden for 2 timer og toppe efter ca. 4 timer, mens virkningen varer ved i ca. 6-12 timer.

Kombinationen af hydrochlorthiazid og irbesartan giver en dosisrelateret additiv reduktion af blodtrykket over hele det terapeutiske dosisinterval for de enkelte lægemidler. Tillæg af 12,5 mg hydrochlorthiazid til 300 mg irbesartan 1 gang dagligt hos patienter, der ikke er adækvat behandlet med 300 mg irbesartan alene, medførte yderligere placebo-korrigeret diastolisk blodtryksreduktion ved laveste måling (24 timer efter dosis) på 6,1 mmHg. Kombinationen af 300 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid medførte en total placebo-korrigeret systolisk/diastolisk reduktion på op til 13,6/11,5 mmHg.

Begrænsede kliniske data (7 patienter ud af 22) tyder på, at patienter, som ikke er tilstrækkeligt regulerede med 300 mg/12,5 mg-kombinationen, kan respondere ved dosisøgning til 300/25 mg. Der er hos disse patienter observeret en øgning i blodtryksreduktionen for såvel systolisk blodtryk (SBP) som diastolisk blodtryk (DBP) (henholdsvis 13,3 mmHg og 8,3 mmHg).

Dosering 1 gang dagligt med 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid gav en systolisk/diastolisk gennemsnitlig placebojusteret blodtryksreduktion ved laveste måling (24 timer efter dosis) på 12,9/6,9 mmHg hos patienter med let til moderat hypertension. Den maksimale effekt blev opnået efter 3-6 timer. Ved ambulant blodtrykskontrol medførte kombinationen af 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid, 1 gang dagligt, en vedvarende reduktion af blodtrykket over en 24 timers periode med en gennemsnitlig 24 timers placebo-korrigeret systolisk/diastolisk reduktion på 15,8/10,0 mmHg. Forholdet mellem den laveste og den maksimale effekt af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg /12,5 mg var 100%, når blodtrykket blev monitoreret ambulant. Forholdet mellem den laveste og den maksimale effekt var henholdsvis 68% og 76% for Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg /12,5 mg og Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg /12,5 mg, når effekten blev målt med blodtryksmanchet ved kontrolbesøg. Disse 24-timers resultater blev observeret uden at der opstod overdreven reduktion af blodtrykket på det maksimale niveau. De er sammenlignelige med den sikre og effektive reduktion af blodtrykket, som opnås med dosering 1 gang dagligt.

Hos patienter, der ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med 25 mg hydrochlorthiazid alene, gav et tillæg af irbesartan en yderligere placebo-korrigeret systolisk/diastolisk gennemsnitlig reduktion på 11,1/7,2 mmHg.

Den blodtryksnedsættende effekt af irbesartan i kombination med hydrochlorthiazid viser sig efter første dosis og varer ved i 1-2 uger, med maksimal effekt efter 6-8 uger. I langsigtede opfølgingsstudier blev virkningen af irbesartan/hydrochlorthiazid opretholdt i mere end 1 år. Der er hverken observeret rebound-hypertension for irbesartan eller hydrochlorthiazid. Dette er dog ikke undersøgt specifikt for Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Effekten af en kombinationsbehandling med irbesartan og hydrochlorthiazid på morbiditet og mortalitet er ikke undersøgt. Epidemiologiske undersøgelser har vist, at langtidsbehandling med hydrochlorthiazid reducerer risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Virkningen af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS afhænger ikke af alder eller køn. Som med andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensinsystemer, har sorte, hypertensive patienter betydelig mindre respons på enkeltstofbehandling med irbesartan. Når irbesartan administreres samtidig med en lille dosis hydrochlorthiazid (fx 12,5 mg dagligt), nærmer det antihypertensive respons hos sorte patienter sig det, der ses hos hvide.

Et randomiseret, dobbeltblindt, aktivt kontrolleret, parallelt multicenterforsøg af 8 ugers varighed har evalueret effekten og sikkerheden af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS som initial behandling ved svær hypertension (defineret som SeDBT ≥ 110 mmHg). Ialt 697 patienter randomiseredes i forholdet 2:1 til irbesartan/hydrochlorthiazid 150 mg/12,5 mg eller irbesartan 150 mg, og med systematisk titrering (inden evaluering af respons på den lavere dosis) efter 1 uge til henholdsvis irbesartan/hydrochlorthiazid 300 mg/25 mg eller irbesartan 300 mg.

58% af de inkluderede patienter var mænd. Gennemsnitsalderen var 52,5 år; 13% var ≥ 65 år, og kun 2% var ≥ 75 år. 12% af patienterne var diabetikere, 34% var hyperlipidæmiske, og den hyppigste kardiovaskulære tilstand var stabil angina pectoris hos 3,5% af patienterne.

Det primære formål med forsøget var at sammenligne andelen af patienter hvis SeDBT var kontrolleret (SeDBT < 90 mmHg) ved Uge 5. 47,2% af patienterne i kombinationsbehandling nåede et dal-SeDBT < 90 mmHg sammenlignet med 33,2% af patienterne behandlet med irbesartan ($p = 0,0005$). Det gennemsnitlige blodtryk ved baseline var ca. 172/113 mmHg i begge behandlingsgrupper. Faldet i SeSBT/SeDBT ved 5 uger var henholdsvis 30,8/24,0 mmHg og 21,1/19,3 mmHg for irbesartan/hydrochlorthiazid og irbesartan ($p < 0,0001$).

Typen og forekomsten af de bivirkninger, der er indberettet hos patienter, som har modtaget behandling med kombinationen, svarede til bivirkningsprofilen for patienter i enkeltstofbehandling. Der blev under den 8-uger lange behandlingsperiode ikke indberettet tilfælde af syncope i nogen af behandlingsgrupperne. Henholdsvis 0,6% og 0% af patienterne oplevede hypotension og henholdsvis 2,8% og 3,1% oplevede svimmelhed i ved kombinationsbehandling og enkeltstofbehandling.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Samtidig administration af hydrochlorthiazid og irbesartan har ingen effekt på de 2 lægemidlers farmakokinetik.

Irbesartan og hydrochlorthiazid er oralt aktive stoffer, som ikke kræver biotransformation for at være aktive. Ved oral administration af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS er den absolutte orale biotilgængelighed 60-80% for irbesartan og 50-80% for hydrochlorthiazid. Fødeindtagelse påvirker ikke biotilgængeligheden af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Den maksimale plasmakonzentration optræder i løbet af 1,5-2 timer efter oral administration af irbesartan og 1-2,5 timer efter administration af hydrochlorthiazid.

Irbesartans plasma-proteinbindingen er ca. 96%, med en ubetydelig binding til cellulære blodkomponenter. Fordelingsvolumen er 53-93 liter for irbesartan. Hydrochlorthiazid er 68% proteinbundet i plasma, og dets tilsyneladende fordelingsvolumen er 0,83-1,14 l/kg.

Irbesartan udviser lineær og dosisproportionel farmakokinetik i et dosisinterval på 10-600 mg. Der blev observeret en mindre end proportional øgning af peroral absorption ved doser over 600 mg (2 gange den maksimale anbefalede dosis). Årsagen til dette er ukendt. Total body- og nyreclearance er henholdsvis 157-176 og 3-3,5 ml/min. Den terminale halveringstid for irbesartan er 11-15 timer. Steady-state plasmakonzentration nås i løbet af 3 dage efter påbegyndelse af behandling 1 gang dagligt. Der er set begrænset akkumulering af irbesartan ($< 20\%$) i plasma efter gentagne doseringer, 1 gang dagligt. Der er i en undersøgelse med kvindelige, hypertensive patienter observeret noget højere plasmakonzentrationer af irbesartan. Der var dog ingen forskel i halveringstid og akkumulering. Dosisjustering er ikke nødvendig hos kvindelige patienter. Irbesartan AUC- og $C_{\max}$ -værdier var også noget større hos ældre patienter (≥ 65 år) end hos yngre patienter (18-40 år). Den terminale

halveringstid ændredes dog ikke signifikant. Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter. Den gennemsnitlige plasmahalveringstid for hydrochlorthiazid angives at være på 5-15 timer.

Efter oral eller intravenøs administration af ^{14}C irbesartan, kan 80-85% af den cirkulerende radioaktivitet i plasma tilskrives uomdannet irbesartan. Irbesartan omdannes i leveren ved konjugering som glucuronid og ved oxidation. Den vigtigste cirkulerende metabolit er glucuronidet af irbesartan (ca. 6%). *In-vitro* undersøgelser viser at irbesartan primært oxideres af cytokrom P450-enzymet CYP2C9. Isoenzym CYP3A4 har kun ubetydelig effekt. Irbesartan og dets metabolitter udskilles gennem både galde og nyrer. Efter enten peroral eller intravenøs administration af ^{14}C irbesartan, genfindes ca. 20% radioaktivitet i urinen og resten i afføringen. Mindre end 2% af dosis udskilles uomdannet i urinen som irbesartan. Hydrochlorthiazid metaboliseres ikke, men udskilles hurtigt via nyrerne. Mindst 61% af den orale dosis udskilles uomdannet inden for 24 timer. Hydrochlorthiazid passerer placentabarrieren, men ikke blod/hjernebarrieren, og det udskilles i modermælk.

Nedsat nyrefunktion: Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med nedsat nyrefunktion eller i hæmodialyse. Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse. Halveringstiden for hydrochlorthiazid forlænges til 21 timer hos patienter med kreatininclearance < 20 ml/min.

Nedsat leverfunktion: Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med mild/moderat cirrhose.

Der er ikke foretaget undersøgelser af patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Irbesartan/hydrochlorthiazid: Potentiel toksicitet for irbesartan/hydrochlorthiazid-kombinationen efter oral administration blev undersøgt hos rotter og makakaber i studier af op til 6 måneders varighed. Der blev ikke observeret toksikologiske fund med relevans for human terapeutisk anvendelse.

Følgende ændringer, observeret hos rotter og makakaber, der fik en kombination af irbesartan/hydrochlorthiazid på 10/10 og 90/90 mg/kg/dag, blev også set ved anvendelse af de individuelle stoffer og/eller var sekundære til blodtryksnedsættelse (der blev ikke observeret signifikante toksikologiske interaktioner):

- nyreforandringer karakteriseret ved let øgning af serum-urea og kreatinin samt hyperplasi/hypertrofi af det juxtaglomerulære apparat, hvilket er en direkte konsekvens af interaktion mellem irbesartan og renin angiotensin systemet;
- let fald i erytrocytparametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit);
- i et 6 måneders toksicitetsstudie med irbesartan 90 mg/kg/dag, hydrochlorthiazid 90 mg/kg/dag, og irbesartan/hydrochlorthiazid 10/10 mg/kg/dag blev der observeret misfarvning, sår og fokal nekrose af ventrikelslimhinden hos rotter. Disse læsioner blev ikke observeret hos makakaber;
- et fald i serum-kalium på grund af hydrochlorthiazid og delvis forebyggelse, når hydrochlorthiazid blev givet i kombination med irbesartan.

De fleste af de nævnte virkninger synes at være forårsaget af irbesartans farmakologiske aktivitet (blokering af angiotensin-II-induceret hæmning af reninudskillelse, med stimulation af de reninproducerende celler). De optræder også med angiotensin-konverterende enzymhæmmere. Disse fund synes ikke at have relevans ved anvendelse af terapeutiske doser af irbesartan/hydrochlorthiazid til mennesker.

Der er ikke set tegn på teratogen effekt hos rotter, der fik kombination af irbesartan og hydrochlorthiazid i doser, som forårsager maternal toksicitet. Effekten af irbesartan/hydrochlorthiazid på fertilitet er ikke evalueret i dyrestudier, da der ikke har været tegn på skadelig effekt på fertiliteten hos dyr eller mennesker med de individuelle stoffer. Derimod har en anden angiotensin-II antagonist påvirket fertilitetsparametre i dyrestudier, når denne blev givet alene. Disse fund er også observeret ved lavere doser af denne anden angiotensin-II antagonist, når den blev givet i kombination med hydrochlorthiazid.

Der var ingen tegn på mutagenicitet eller clastogenicitet med irbesartan/hydrochlorthiazid-kombinationen. Det karcinogene potentiale af irbesartan og hydrochlorthiazid i kombination er ikke evalueret i dyrestudier.

Irbesartan: Der var ikke tegn på abnorm systemisk eller målorgan-toksicitet ved klinisk relevante doser. I prækliniske sikkerhedsstudier medførte store doser irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos rotter og ≥ 100 mg/kg/dag hos makakaber) en reduktion i røde blodlegemeparametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit). Ved meget store doser (≥ 500 mg/kg/dag) inducerede irbesartan degenerative forandringer i nyrerne (fx interstitiel nefritis, tubulær udvidelse, basofile tubuli, øgede plasmakoncentrationer af carbamid og kreatinin) hos rotter og makakaber. Effekten anses for at være sekundær til den hypotensive effekt af lægemidlet, som medfører nedsat renal perfusion. Derudover inducerede irbesartan hyperplasi/hypertrofi af de juxtaglomerulære celler (hos rotter ved ≥ 90 mg/kg/dag, hos makakaber ved ≥ 10 mg/kg/dag). Alle disse ændringer ansås for at være forårsaget af irbesartans farmakologiske virkning. Ved terapeutiske doser af irbesartan til mennesker, synes hyperplasi/hypertrofi af de renale juxtaglomerulære celler ikke at have nogen relevans. Der var ingen tegn på mutagenicitet, clastogenicitet eller karcinogenicitet. I dyrestudier med irbesartan sås forbigående toksisk effekt (øget nyrebækkenkavitation, hydroureter eller subkutan ødem) hos rottefoster. Denne toksiske effekt forsvandt efter fødslen. Hos kaniner sås abort eller tidlig resorption ved doser, som forårsagede signifikant maternel toksicitet, inklusive mortalitet. Der blev ikke observeret teratogen effekt hos hverken rotter eller kaniner.

Hydrochlorthiazid: Selvom der er fundet modstridende resultater vedrørende genotoksisk eller karcinogen effekt, har det, på trods af et stort humant materiale, ikke været muligt at påvise en sammenhæng mellem anvendelse af hydrochlorthiazid og en stigning i antallet af neoplasmer.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne:

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Croscarmellosenatrium

Prægelatiniseret majsstivelse

Silikondioxid

Magnesiumstearat

Rød og gul jernoxid

Filmovertræk:

Lactosemonohydrat

Hypromellose

Titandioxid

Macrogol 3350

Rød og sort jernoxid

Carnaubavoks.

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Kartoner med 14 tabletter; 1 blisterkort med 14 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblistere

Kartoner med 28 tabletter; 2 blisterkort med 14 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblistere

Kartoner med 56 tabletter; 4 blisterkort med 14 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblistere

Kartoner med 84 tabletter; 6 blisterkort med 14 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblistere

Kartoner med 98 tabletter; 7 blisterkort med 14 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblistere

Kartoner med 56 x 1 tablet; 7 blisterkort med 8 x 1 tablet i PVC/PVDC/perforerede aluminiumblistere med enkeltdosis.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH - Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/369/023-028

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. januar 2007

Dato for seneste genregistrering:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne ansvarlige for batchfrigivelse

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

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

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af det pågældende batch.

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet må kun udleveres efter recept.

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG VIRKNINGSFULD ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant

- **ANDRE BETINGELSER**

PSUR cyklus for Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS er i overensstemmelse med produktet KARVEZIDE som krydshenvises til, indtil andet er specificeret.

Pharmacovigilancesystem

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at pharmacovigilancesystemet, som beskrevet i version 3.0 i Modul 1.8.1 i ansøgningen om markedsføringstilladelse, er på plads og fungerer før og så længe produktet er markedsført.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE EMBALLAGE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder: irbesartan 150 mg og hydrochlorthiazid 12,5 mg

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: indeholder også lactosemonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter
28 tabletter
56 tabletter
56 x 1 tabletter
98 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30°C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDVEJERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

14 - 28 - 56 - 98 tabletter:

Ma
Ti
On
To
Fr
Lø
Sø

56 x 1 tabletter:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE EMBALLAGE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder: irbesartan 300 mg og hydrochlorthiazid 12,5 mg

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: indeholder også lactosemonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter
28 tabletter
56 tabletter
56 x 1 tabletter
98 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30°C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDVEJNING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

14 - 28 - 56 - 98 tabletter:

Ma
Ti
On
To
Fr
Lø
Sø

56 x 1 tabletter:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE EMBALLAGE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder: irbesartan 150 mg og hydrochlorthiazid 12,5 mg

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: indeholder også lactosemonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter
28 tabletter
56 tabletter
56 x 1 tabletter
84 tabletter
98 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabletter:

Ma
Ti
On
To
Fr
Lø
Sø

56 x 1 tabletter:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE EMBALLAGE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder: irbesartan 300 mg og hydrochlorthiazid 12,5 mg

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: indeholder også lactosemonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter
28 tabletter
56 tabletter
56 x 1 tabletter
84 tabletter
98 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabletter:

Ma
Ti
On
To
Fr
Lø
Sø

56 x 1 tabletter:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE EMBALLAGE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder: irbesartan 300 mg og hydrochlorthiazid 25 mg

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: indeholder også lactosemonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter
28 tabletter
56 tabletter
56 x 1 tabletter
84 tabletter
98 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabletter:

Ma
Ti
On
To
Fr
Lø
Sø

56 x 1 tabletter:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide
- Lægen har ordineret Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Sådan skal du bruge Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS indeholder en kombination af to aktive lægemidler, irbesartan og hydrochlorthiazid.

Irbesartan tilhører en medicingruppe der kaldes angiotensin-II receptorantagonister. Angiotensin-II er et stof, der produceres i kroppen, og som binder sig til receptorer i blodårerne og får dem til at trække sig sammen. Det medfører, at blodtrykket øges. Irbesartan forebygger at angiotensin-II binder sig til disse receptorer. Derved afslappes blodårerne, og blodtrykket falder.

Hydrochlorthiazid tilhører en medicingruppe, der kaldes thiaziddiuretika. Thiaziddiuretika øger urinudskillelse og sænker derved blodtrykket.

Når de to aktive stoffer i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS gives samtidigt, er deres effekt på blodtrykket større, end hvis de blev givet hver for sig.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bruges til at behandle forhøjet blodtryk, når behandling med irbesartan eller hydrochlorthiazid hver for sig ikke har givet tilstrækkelig kontrol over blodtrykket.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT BRUGE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Brug ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS:

- hvis du er **overfølsom** (allergisk) over for irbesartan eller et af de andre indholdsstoffer i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- hvis du er **overfølsom** (allergisk) over for hydrochlorthiazid eller over for sulfonamidholdig medicin
- hvis du er **længere end 3. måned henne i din graviditet**. (Du bør heller ikke tage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS i begyndelsen af graviditeten – se afsnittet om graviditet)
- hvis du har **alvorlige lever- eller nyreproblemer** (spørg lægen, hvis du er i tvivl)
- hvis du har **problemer med urinproduktionen**
- hvis din læge har konstateret, at du har **konstant forhøjet calcium eller lavt kalium i blodet**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS må ikke gives til børn og unge (under 18 år).

Vær ekstra forsigtig med at bruge Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS:

Kontakt lægen hvis du oplever følgende:

- hvis du får **hyppig opkastning eller diarré**
- hvis du lider af **nyreproblemer** eller er **nyretransplanteret**
- hvis du lider af **hjerterproblemer**
- hvis du lider af **leverproblemer**
- hvis du lider af **sukkersyge**
- hvis du lider af **erytematøs lupus** (også kaldet lupus eller systemisk lupus erythematosus)
- hvis du lider af **primær aldosteronisme** (tilstand med høj produktion af hormonet aldosteron, som gør, at der ophobes natriumsalt i kroppen, og blodtrykket derfor stiger).

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror du er gravid eller planlægger at blive gravid. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS frarådes tidligt i graviditeten, og du må ikke tage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, hvis du er længere end 3 måneder henne i din graviditet, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis det bruges i denne periode (se afsnittet om graviditet).

Du skal også oplyse lægen om det:

- hvis du er på en **saltfattig diæt**
- hvis du har symptomer som **voldsom tørst, mundtørhed, følelse af svaghed, sløvhed, muskelsmerter eller -kramper, kvalme, opkastning** eller en **voldsom hjertebanken**, som kan være tegn på for kraftig effekt af hydrochlorthiazid (der er indeholdt i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- hvis du oplever øget **følsomhed af huden for sol** med solskoldningssymptomer (såsom rødme, kløe, hævelse, blæredannelse), som forekommer hurtigere end normalt
- hvis du skal **opereres** eller **bedøves**

Indholdet af hydrochlorthiazid i medicinen kan give et positivt analysesvar ved dopingtest.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Vanddrivende stoffer som hydrochlorthiazider, der findes i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, kan påvirke anden medicin. Tag ikke medicin, der indeholder lithium, samtidig med at du tager Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS uden grundig vejledning fra lægen.

Det kan være nødvendigt at tage blodprøver, hvis du tager:

- kaliumtilskud
- salterstatninger, der indeholder kalium
- kalium-besparende medicin eller andre vanddrivende midler
- visse afføringsmidler
- medicin til behandling af urinsyreigt
- terapeutisk vitamin D-tilskud
- medicin til kontrol af hjerterytmen
- medicin for sukkersyge (tabletter eller insulin)

Det er også vigtigt at fortælle lægen, hvis du tager anden medicin for at nedsætte blodtrykket, steroider, kræftmedicin, smertestillende medicin eller gigtmedicin.

Brug af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sammen med mad og drikke

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kan tages med og uden mad.

Hvis du drikker alkohol, mens du er i behandling med dette produkt, kan du opleve, at du bliver mere svimmel, især når du rejser dig op fra siddende stilling. Dette skyldes stoffet hydrochlorthiazid, som findes i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Graviditet og amning

Graviditet

Spørg din læge eller apotek til råds, før du bruger nogen form for medicin. Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror du er gravid eller planlægger at blive gravid. Din læge vil normalt anbefale, at du stopper med at tage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, inden du bliver gravid, eller så snart du ved, at du er gravid. Lægen vil anbefale, at du tager en anden medicin i stedet for Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bør ikke tages i begyndelsen af graviditeten, og må ikke tages, hvis du er længere end 3 måneder henne i din graviditet, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis det bruges efter tredje måned af graviditeten.

Amning

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller skal begynde at amme. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS frarådes til ammende mødre, og lægen vil sædvanligvis vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme dit barn, især hvis dit barn er nyfødt eller født for tidligt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke undersøgt om evnen til at køre bil eller betjene maskiner påvirkes.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS påvirker sandsynligvis ikke din evne til at køre bil eller betjene maskiner. Men man kan opleve svimmelhed eller træthed, når man behandles for forhøjet blodtryk. Hvis du oplever svimmelhed eller træthed, bør du tale med lægen, inden du kører bil eller betjener maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS indeholder lactose. Hvis lægen har fortalt dig, at du er intolerant over for bestemte sukkerarter, bør du kontakte lægen inden du bruger denne medicin.

3. SÅDAN SKAL DU BRUGE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Tag altid Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl så spørg lægen eller på apoteket.

Dosis:

Den sædvanlige dosis af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS er en eller to tabletter dagligt. Lægen vil sandsynligvis starte behandling med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, hvis den tidligere behandling ikke sænkede dit blodtryk tilstrækkeligt. Lægen vil forklare, hvordan du skifter fra den tidligere behandling til behandling med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Sådan tages medicinen

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS skal tages **gennem munden**. Tabletterne skal synkes med en tilstrækkelig mængde væske (for eksempel 1 glas vand). Du kan tage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS med eller uden mad. Prøv at tage medicinen på ca. samme tidspunkt hver dag. Det er vigtigt, at du fortsætter med at tage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, indtil lægen siger, du kan stoppe.

Den maksimale blodtryks-sænkende effekt nås 6-8 uger efter behandlingen er påbegyndt.

Hvis du har taget for meget Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, skal du omgående kontakte lægen.

Børn må ikke bruge Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS må ikke gives til børn under 18 år. Du skal straks kontakte lægen, hvis et barn får indtaget én eller flere tabletter.

Hvis du har glemt at tage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du blot tage den næste til sædvanlig tid. Tag ikke dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller på apoteket hvis der er noget, du er i tvivl om eller føler dig usikker på.

4. BIVIRKNINGER

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle af bivirkningerne kan dog være alvorlige og kan kræve medicinsk behandling.

Der er indberettet sjældne tilfælde af allergiske hudreaktioner (udslæt, nældefeber) samt opsvulmet ansigt, læber og/eller tunge hos patienter, der har modtaget behandling med irbesartan. **Hvis du får et eller flere af disse symptomer eller får åndenød**, skal du holde op med at tage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS og straks søge lægehjælp.

Følgende bivirkninger er indberettet i medicinske forsøg med patienter, som fik Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS:

Almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter)

- kvalme/opkastning
- unormal vandladning
- træthed
- svimmelhed (også når man rejser sig fra liggende eller siddende stilling)
- blodprøver, der viser en forhøjet mængde af et enzym, der måler muskel- og hjertefunktionen (kreatinkinase) eller stigning i stoffer, som måler nyrefunktionen (carbamid, kreatinin).

Hvis nogen af disse bivirkninger medfører problemer for dig, kontakt da lægen.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter)

- diarré
- lavt blodtryk
- besvimelse
- hjertebanken
- rødmen
- hævelse
- problemer med seksuel formåen
- blodprøver kan vise nedsat mængde af kalium og natrium i blodet.

Hvis nogen af disse bivirkninger medfører problemer for dig, kontakt da lægen.

Bivirkninger indberettet efter markedsføring af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Hyppigheden af disse bivirkninger kendes ikke. Disse bivirkninger er: hovedpine, ringen for ørerne, hoste, smagsforstyrrelser, forstoppelse, led- og muskelsmerter, leversygdom og nedsat nyrefunktion, øget mængde af kalium i blodet og allergiske reaktioner såsom udslæt, nældefeber, opsvulmet ansigt, læber, mund, tunge og hals.

Som ved al behandling med kombination af 2 aktive stoffer, kan det ikke udelukkes, at der forekommer bivirkninger, som er forårsaget af hvert af de enkelte stoffer.

Bivirkninger forbundet med irbesartan alene

Foruden de ovennævnte bivirkninger er der også indberettet bryst smerter.

Bivirkninger forbundet med hydrochlorthiazid alene

Appetitmangel; maveirritation; mavekramper; forstoppelse; gulsot (hvor hud og/eller det hvide i øjne bliver gulfarvet); bugspytkirtelbetændelse, med stærke smerter i øvre maveregion, ofte forbundet med kvalme og opkastning; søvnproblemer; depression; sløret syn; mangel på hvide blodceller, som kan resultere i hyppige infektioner; feber; nedsat antal blodplader (blodceller, som er nødvendige for, at blodet kan størkne); nedsat antal af røde blodceller (blodmangel), som karakteriseres ved træthed, hovedpine, forpustethed ved motion, svimmelhed og bleghed; nyresygdom; lungeproblemer, inklusive lungebetændelse eller ophobning af væske i lungerne; øget følsomhed af huden for sol; årebetændelse; hudsygdom som karakteriseres ved afskalning af huden over hele kroppen; kutan lupus erythematosus, som ses i form af udslæt i ansigt, hals og hovedbund; allergiske reaktioner; svækkelse og

muskelkramper; ændring i puls; nedsat blodtryk efter ændringer i kropstilling; hævelse af spytkirtler; højt sukkerindhold i blodet; sukker i urinen; øgning i bestemte typer af fedt i blod; høj mængde urinsyre i blodet, som kan lede til urinsyregigt.

De bivirkninger, der er forbundet med hydrochlorthiazid, kan blive forstærket ved højere doser.

Tal med lægen eller apoteket, **hvis en bivirkning er generende eller bliver værre**, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS indeholder:

- Aktive stoffer: irbesartan og hydrochlorthiazid. Hver tablet af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletter indeholder 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.
- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLIN cellulose, croscarmellosenatrium, lactosemonohydrat, magnesiumstearat, kolloid silica, prægelatineret majsstivelse, rød og gul jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletter er ferskenfarvet, bikonvekse, ovalformede med et hjerte præget på den ene side og nummeret 2775 på den anden side.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletter leveres i blisterpakninger á 14, 28, 56 eller 98 tabletter. Der fås også enkeltdosisblisterpakninger med 56 x 1 tablet til hospitalsbrug.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

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

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

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 56 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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den

Du kan finde yderligere information om Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide
- Lægen har ordineret Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Sådan skal du bruge Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS indeholder en kombination af to aktive lægemidler, irbesartan og hydrochlorthiazid.

Irbesartan tilhører en medicingruppe der kaldes angiotensin-II receptorantagonister. Angiotensin-II er et stof, der produceres i kroppen, og som binder sig til receptorer i blodårerne og får dem til at trække sig sammen. Det medfører, at blodtrykket øges. Irbesartan forebygger at angiotensin-II binder sig til disse receptorer. Derved afslappes blodårerne, og blodtrykket falder.

Hydrochlorthiazid tilhører en medicingruppe, der kaldes thiaziddiuretika. Thiaziddiuretika øger urinudskillelse og sænker derved blodtrykket.

Når de to aktive stoffer i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS gives samtidigt, er deres effekt på blodtrykket større, end hvis de blev givet hver for sig.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bruges til at behandle forhøjet blodtryk, når behandling med irbesartan eller hydrochlorthiazid hver for sig ikke har givet tilstrækkelig kontrol over blodtrykket.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT BRUGE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Brug ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS:

- hvis du er **overfølsom** (allergisk) over for irbesartan eller et af de andre indholdsstoffer i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- hvis du er **overfølsom** (allergisk) over for hydrochlorthiazid eller over for sulfonamidholdig medicin
- hvis du er **længere end 3. måned henne i din graviditet**. (Du bør heller ikke tage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS i begyndelsen af graviditeten – se afsnittet om graviditet)
- hvis du har **alvorlige lever- eller nyreproblemer** (spørg lægen, hvis du er i tvivl)
- hvis du har **problemer med urinproduktionen**
- hvis din læge har konstateret, at du har **konstant forhøjet calcium eller lavt kalium i blodet**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS må ikke gives til børn og unge (under 18 år).

Vær ekstra forsigtig med at bruge Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS:

Kontakt lægen hvis du oplever følgende:

- hvis du får **hyppig opkastning eller diarré**
- hvis du lider af **nyreproblemer** eller er **nyretransplanteret**
- hvis du lider af **hjerterproblemer**
- hvis du lider af **leverproblemer**
- hvis du lider af **sukkersyge**
- hvis du lider af **erytematøs lupus** (også kaldet lupus eller systemisk lupus erythematosus)
- hvis du lider af **primær aldosteronisme** (tilstand med høj produktion af hormonet aldosteron, som gør, at der ophobes natriumsalt i kroppen, og blodtrykket derfor stiger).

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror du er gravid eller planlægger at blive gravid. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS frarådes tidligt i graviditeten, og du må ikke tage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, hvis du er længere end 3 måneder henne i din graviditet, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis det bruges i denne periode (se afsnittet om graviditet).

Du skal også oplyse lægen om det:

- hvis du er på en **saltfattig diæt**
- hvis du har symptomer som **voldsom tørst, mundtørhed, følelse af svaghed, sløvhed, muskelsmerter eller -kramper, kvalme, opkastning** eller en **voldsom hjertebanken**, som kan være tegn på for kraftig effekt af hydrochlorthiazid (der er indeholdt i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- hvis du oplever øget **følsomhed af huden for sol** med solskoldningssymptomer (såsom rødme, kløe, hævelse, blæredannelse), som forekommer hurtigere end normalt
- hvis du skal **opereres** eller **bedøves**

Indholdet af hydrochlorthiazid i medicinen kan give et positivt analysesvar ved dopingtest.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Vanddrivende stoffer som hydrochlorthiazider, der findes i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, kan påvirke anden medicin. Tag ikke medicin, der indeholder lithium, samtidig med at du tager Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS uden grundig vejledning fra lægen.

Det kan være nødvendigt at tage blodprøver, hvis du tager:

- kaliumtilskud
- salterstatninger, der indeholder kalium
- kalium-besparende medicin eller andre vanddrivende midler
- visse afføringsmidler
- medicin til behandling af urinsyreigt
- terapeutisk vitamin D-tilskud
- medicin til kontrol af hjerterytmen
- medicin for sukkersyge (tabletter eller insulin)

Det er også vigtigt at fortælle lægen, hvis du tager anden medicin for at nedsætte blodtrykket, steroider, kræftmedicin, smertestillende medicin eller giftmedicin.

Brug af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sammen med mad og drikke

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kan tages med og uden mad.

Hvis du drikker alkohol, mens du er i behandling med dette produkt, kan du opleve, at du bliver mere svimmel, især når du rejser dig op fra siddende stilling. Dette skyldes stoffet hydrochlorthiazid, som findes i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Graviditet og amning

Graviditet

Spørg din læge eller apotek til råds, før du bruger nogen form for medicin. Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror du er gravid eller planlægger at blive gravid. Din læge vil normalt anbefale, at du stopper med at tage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, inden du bliver gravid, eller så snart du ved, at du er gravid. Lægen vil anbefale, at du tager en anden medicin i stedet for Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bør ikke tages i begyndelsen af graviditeten, og må ikke tages, hvis du er længere end 3 måneder henne i din graviditet, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis det bruges efter tredje måned af graviditeten.

Amning

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller skal begynde at amme. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS frarådes til ammende mødre, og lægen vil sædvanligvis vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme dit barn, især hvis dit barn er nyfødt eller født for tidligt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke undersøgt om evnen til at køre bil eller betjene maskiner påvirkes.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS påvirker sandsynligvis ikke din evne til at køre bil eller betjene maskiner. Men man kan opleve svimmelhed eller træthed, når man behandles for forhøjet blodtryk. Hvis du oplever svimmelhed eller træthed, bør du tale med lægen, inden du kører bil eller betjener maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS indeholder lactose. Hvis lægen har fortalt dig, at du er intolerant over for bestemte sukkerarter, bør du kontakte lægen inden du bruger denne medicin.

3. SÅDAN SKAL DU BRUGE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Tag altid Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl så spørg lægen eller på apoteket.

Dosis:

Den sædvanlige dosis af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS er en tablet dagligt. Lægen vil sandsynligvis starte behandling med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, hvis den tidligere behandling ikke sænkede dit blodtryk tilstrækkeligt. Lægen vil forklare, hvordan du skifter fra den tidligere behandling til behandling med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Sådan tages medicinen

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS skal tages **gennem munden**. Tabletterne skal synkes med en tilstrækkelig mængde væske (for eksempel 1 glas vand). Du kan tage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS med eller uden mad. Prøv at tage medicinen på ca. samme tidspunkt hver dag. Det er vigtigt, at du fortsætter med at tage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, indtil lægen siger, du kan stoppe.

Den maksimale blodtryks-sænkende effekt nås 6-8 uger efter behandlingen er påbegyndt.

Hvis du har taget for meget Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, skal du omgående kontakte lægen.

Børn må ikke bruge Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS må ikke gives til børn under 18 år. Du skal straks kontakte lægen, hvis et barn får indtaget én eller flere tabletter.

Hvis du har glemt at tage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du blot tage den næste til sædvanlig tid. Tag ikke dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller på apoteket hvis der er noget, du er i tvivl om eller føler dig usikker på.

4. BIVIRKNINGER

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle af bivirkningerne kan dog være alvorlige og kan kræve medicinsk behandling.

Der er indberettet sjældne tilfælde af allergiske hudreaktioner (udslæt, nældefeber) samt opsvulmet ansigt, læber og/eller tunge hos patienter, der har modtaget behandling med irbesartan. **Hvis du får et eller flere af disse symptomer eller får åndenød**, skal du holde op med at tage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS og straks søge lægehjælp.

Følgende bivirkninger er indberettet i medicinske forsøg med patienter, som fik Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS:

Almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter)

- kvalme/opkastning
- unormal vandladning
- træthed
- svimmelhed (også når man rejser sig fra liggende eller siddende stilling)
- blodprøver, der viser en forhøjet mængde af et enzym, der måler muskel- og hjertefunktionen (kreatinkinase) eller stigning i stoffer, som måler nyrefunktionen (carbamid, kreatinin).

Hvis nogen af disse bivirkninger medfører problemer for dig, kontakt da lægen.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter)

- diarré
- lavt blodtryk
- besvimelse
- hjertebanken
- rødmen
- hævelse
- problemer med seksuel formåen
- blodprøver kan vise nedsat mængde af kalium og natrium i blodet.

Hvis nogen af disse bivirkninger medfører problemer for dig, kontakt da lægen.

Bivirkninger indberettet efter markedsføring af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Hyppigheden af disse bivirkninger kendes ikke. Disse bivirkninger er: hovedpine, ringen for ørerne, hoste, smagsforstyrrelser, forstoppelse, led- og muskelsmerter, leversygdom og nedsat nyrefunktion, øget mængde af kalium i blodet og allergiske reaktioner såsom udslæt, nældefeber, opsvulmet ansigt, læber, mund, tunge og hals.

Som ved al behandling med kombination af 2 aktive stoffer, kan det ikke udelukkes, at der forekommer bivirkninger, som er forårsaget af hvert af de enkelte stoffer.

Bivirkninger forbundet med irbesartan alene

Foruden de ovennævnte bivirkninger er der også indberettet bryst smerter.

Bivirkninger forbundet med hydrochlorthiazid alene

Appetitmangel; maveirritation; mavekramper; forstoppelse; gulsot (hvor hud og/eller det hvide i øjne bliver gulfarvet); bugspytkirtelbetændelse, med stærke smerter i øvre maveregion, ofte forbundet med kvalme og opkastning; søvnproblemer; depression; sløret syn; mangel på hvide blodceller, som kan resultere i hyppige infektioner; feber; nedsat antal blodplader (blodceller, som er nødvendige for, at blodet kan størkne); nedsat antal af røde blodceller (blodmangel), som karakteriseres ved træthed, hovedpine, forpustethed ved motion, svimmelhed og bleghed; nyresygdom; lungeproblemer, inklusive lungebetændelse eller ophobning af væske i lungerne; øget følsomhed af huden for sol; årebetændelse; hudsygdom som karakteriseres ved afskalning af huden over hele kroppen; kutan lupus erythematosus, som ses i form af udslæt i ansigt, hals og hovedbund; allergiske reaktioner; svækkelse og

muskelkramper; ændring i puls; nedsat blodtryk efter ændringer i kroppsstilling; hævelse af spytkirtler; højt sukkerindhold i blodet; sukker i urinen; øgning i bestemte typer af fedt i blod; høj mængde urinsyre i blodet, som kan lede til urinsyregigt.

De bivirkninger, der er forbundet med hydrochlorthiazid, kan blive forstærket ved højere doser.

Tal med lægen eller apoteket, **hvis en bivirkning er generende eller bliver værre**, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS indeholder:

- Aktive stoffer: irbesartan og hydrochlorthiazid. Hver tablet af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletter indeholder 300 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.
- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLIN cellulose, croscarmellosenatrium, lactosemonohydrat, magnesiumstearat, kolloid silica, prægelatineret majsstivelse, rød og gul jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletter er ferskenfarvet, bikonvekse, ovalformede med et hjerte præget på den ene side og nummeret 2776 på den anden side.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletter leveres i blisterpakninger á 14, 28, 56 eller 98 tabletter. Der fås også enkeltdosisblisterpakninger med 56 x 1 tablet til hospitalsbrug.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

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

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

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

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
GYÓGYSZERKERESKEDELM KFT.
Tel.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELM KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 56 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELM 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
GYÓGYSZERKERESKEDELM 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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den

Du kan finde yderligere information om Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide
- Lægen har ordineret Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Sådan skal du bruge Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS indeholder en kombination af to aktive lægemidler, irbesartan og hydrochlorthiazid.

Irbesartan tilhører en medicingruppe der kaldes angiotensin-II receptorantagonister. Angiotensin-II er et stof, der produceres i kroppen, og som binder sig til receptorer i blodårerne og får dem til at trække sig sammen. Dette medfører, at blodtrykket øges. Irbesartan forebygger at angiotensin-II binder sig til disse receptorer. Derved afslappes blodårerne, og blodtrykket falder.

Hydrochlorthiazid tilhører en medicingruppe, der kaldes thiaziddiuretika. Thiaziddiuretika øger urinudskillelse og sænker derved blodtrykket.

Når de to aktive stoffer i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS gives samtidigt, er deres effekt på blodtrykket større, end hvis de blev givet hver for sig.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bruges til at behandle forhøjet blodtryk, når behandling med irbesartan eller hydrochlorthiazid hver for sig ikke har givet tilstrækkelig kontrol over blodtrykket.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT BRUGE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Brug ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS:

- hvis du er **overfølsom** (allergisk) over for irbesartan eller et af de andre indholdsstoffer i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- hvis du er **overfølsom** (allergisk) over for hydrochlorthiazid eller over for sulfonamidholdig medicin
- hvis du er **længere end 3. måned henne i din graviditet**. (Du bør heller ikke tage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS i begyndelsen af graviditeten – se afsnittet om graviditet)
- hvis du har **alvorlige lever- eller nyreproblemer** (spørg lægen, hvis du er i tvivl)
- hvis du har **problemer med urinproduktionen**
- hvis din læge har konstateret, at du har **konstant forhøjet calcium eller lavt kalium i blodet**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS må ikke gives til børn og unge (under 18 år).

Vær ekstra forsigtig med at bruge Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS:

Kontakt lægen hvis du oplever følgende:

- hvis du får **hyppig opkastning eller diarré**
- hvis du lider af **nyreproblemer** eller er **nyretransplanteret**
- hvis du lider af **hjerterproblemer**
- hvis du lider af **leverproblemer**
- hvis du lider af **sukkersyge**
- hvis du lider af **erytematøs lupus** (også kaldet lupus eller systemisk lupus erythematosus)
- hvis du lider af **primær aldosteronisme** (tilstand med høj produktion af hormonet aldosteron, som gør, at der ophobes natriumsalt i kroppen, og blodtrykket derfor stiger).

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror du er gravid eller planlægger at blive gravid. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS frarådes tidligt i graviditeten, og du må ikke tage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, hvis du er længere end 3 måneder henne i din graviditet, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis det bruges i denne periode (se afsnittet om graviditet).

Du skal også oplyse lægen om det:

- hvis du er på en **saltfattig diæt**
- hvis du har symptomer som **voldsom tørst, mundtørhed, følelse af svaghed, sløvhed, muskelsmerter eller -kramper, kvalme, opkastning** eller en **voldsom hjertebanken**, som kan være tegn på for kraftig effekt af hydrochlorthiazid (der er indeholdt i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- hvis du oplever **øget følsomhed af huden for sol** med solskoldningssymptomer (såsom rødme, kløe, hævelse, blæredannelse), som forekommer hurtigere end normalt
- hvis du skal **opereres** eller **bedøves**

Indholdet af hydrochlorthiazid i medicinen kan give et positivt analysesvar ved dopingtest.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Vanddrivende stoffer som hydrochlorthiazider, der findes i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, kan påvirke anden medicin. Tag ikke medicin, der indeholder lithium, samtidig med at du tager Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS uden grundig vejledning fra lægen.

Det kan være nødvendigt at tage blodprøver, hvis du tager:

- kaliumtilskud
- salterstatninger, der indeholder kalium
- kalium-besparende medicin eller andre vanddrivende midler
- visse afføringsmidler
- medicin til behandling af urinsyreigt
- terapeutisk vitamin D-tilskud
- medicin til kontrol af hjerterytmen
- medicin for sukkersyge (tabletter eller insulin)

Det er også vigtigt at fortælle lægen, hvis du tager anden medicin for at nedsætte blodtrykket, steroider, kræftmedicin, smertestillende medicin eller giftmedicin.

Brug af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sammen med mad og drikke

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kan tages med og uden mad.

Hvis du drikker alkohol, mens du er i behandling med dette produkt, kan du opleve, at du bliver mere svimmel, især når du rejser dig op fra siddende stilling. Dette skyldes stoffet hydrochlorthiazid, som findes i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Graviditet og amning

Graviditet

Spørg din læge eller apotek til råds, før du bruger nogen form for medicin. Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror du er gravid eller planlægger at blive gravid. Din læge vil normalt anbefale, at du stopper med at tage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, inden du bliver gravid, eller så snart du ved, at du er gravid. Lægen vil anbefale, at du tager en anden medicin i stedet for Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bør ikke tages i begyndelsen af graviditeten, og må ikke tages, hvis du er længere end 3 måneder henne i din graviditet, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis det bruges efter tredje måned af graviditeten.

Amning

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller skal begynde at amme. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS frarådes til ammende mødre, og lægen vil sædvanligvis vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme dit barn, især hvis dit barn er nyfødt eller født for tidligt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke undersøgt om evnen til at køre bil eller betjene maskiner påvirkes.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS påvirker sandsynligvis ikke din evne til at køre bil eller betjene maskiner. Men man kan opleve svimmelhed eller træthed, når man behandles for forhøjet blodtryk. Hvis du oplever svimmelhed eller træthed, bør du tale med lægen, inden du kører bil eller betjener maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS indeholder lactose. Hvis lægen har fortalt dig, at du er intolerant over for bestemte sukkerarter, bør du kontakte lægen inden du bruger denne medicin.

3. SÅDAN SKAL DU BRUGE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Tag altid Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl så spørg lægen eller på apoteket.

Dosis:

Den sædvanlige dosis af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS er en eller to tabletter dagligt. Lægen vil sandsynligvis starte behandling med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, hvis den tidligere behandling ikke sænkede dit blodtryk tilstrækkeligt. Lægen vil forklare, hvordan du skifter fra den tidligere behandling til behandling med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Sådan tages medicinen

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS skal tages **gennem munden**. Tabletterne skal synkes med en tilstrækkelig mængde væske (for eksempel 1 glas vand). Du kan tage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS med eller uden mad. Prøv at tage medicinen på ca. samme tidspunkt hver dag. Det er vigtigt, at du fortsætter med at tage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, indtil lægen siger, du kan stoppe.

Den maksimale blodtryks-sænkende effekt nås 6-8 uger efter behandlingen er påbegyndt.

Hvis du har taget for meget Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, skal du omgående kontakte lægen.

Børn må ikke bruge Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS må ikke gives til børn under 18 år. Du skal straks kontakte lægen, hvis et barn får indtaget én eller flere tabletter.

Hvis du har glemt at tage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du blot tage den næste til sædvanlig tid. Tag ikke dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller på apoteket hvis der er noget, du er i tvivl om eller føler dig usikker på.

4. BIVIRKNINGER

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle af bivirkningerne kan dog være alvorlige og kan kræve medicinsk behandling.

Der er indberettet sjældne tilfælde af allergiske hudreaktioner (udslæt, nældefeber) samt opsvulmet ansigt, læber og/eller tunge hos patienter, der har modtaget behandling med irbesartan. **Hvis du får et eller flere af disse symptomer eller får åndenød**, skal du holde op med at tage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS og straks søge lægehjælp.

Følgende bivirkninger er indberettet i medicinske forsøg med patienter, som fik Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS:

Almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter)

- kvalme/opkastning
- unormal vandladning
- træthed
- svimmelhed (også når man rejser sig fra liggende eller siddende stilling)
- blodprøver, der viser en forhøjet mængde af et enzym, der måler muskel- og hjertefunktionen (kreatinkinase) eller stigning i stoffer, som måler nyrefunktionen (carbamid, kreatinin).

Hvis nogen af disse bivirkninger medfører problemer for dig, kontakt da lægen.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter)

- diarré
- lavt blodtryk
- besvimelse
- hjertebanken
- rødmen
- hævelse
- problemer med seksuel formåen
- blodprøver kan vise nedsat mængde af kalium og natrium i blodet.

Hvis nogen af disse bivirkninger medfører problemer for dig, kontakt da lægen.

Bivirkninger indberettet efter markedsføring af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Hyppigheden af disse bivirkninger kendes ikke. Disse bivirkninger er: hovedpine, ringen for ørerne, hoste, smagsforstyrrelser, forstoppelse, led- og muskelsmerter, leversygdom og nedsat nyrefunktion, øget mængde af kalium i blodet og allergiske reaktioner såsom udslæt, nældefeber, opsvulmet ansigt, læber, mund, tunge og hals.

Som ved al behandling med kombination af 2 aktive stoffer, kan det ikke udelukkes, at der forekommer bivirkninger, som er forårsaget af hvert af de enkelte stoffer.

Bivirkninger forbundet med irbesartan alene

Foruden de ovennævnte bivirkninger er der også indberettet bryst smerter.

Bivirkninger forbundet med hydrochlorthiazid alene

Appetitmangel; maveirritation; mavekramper; forstoppelse; gulsot (hvor hud og/eller det hvide i øjne bliver gulfarvet); bugspytkirtelbetændelse, med stærke smerter i øvre maveregion, ofte forbundet med kvalme og opkastning; søvnproblemer; depression; sløret syn; mangel på hvide blodceller, som kan resultere i hyppige infektioner; feber; nedsat antal blodplader (blodceller, som er nødvendige for, at blodet kan størkne); nedsat antal af røde blodceller (blodmangel), som karakteriseres ved træthed, hovedpine, forpustethed ved motion, svimmelhed og bleghed; nyresygdom; lungeproblemer, inklusive lungebetændelse eller ophobning af væske i lungerne; øget følsomhed af huden for sol; årebetændelse; hudsygdom som karakteriseres ved afskalning af huden over hele kroppen; kutan lupus erythematosus, som ses i form af udslæt i ansigt, hals og hovedbund; allergiske reaktioner; svækkelse og

muskelkramper; ændring i puls; nedsat blodtryk efter ændringer i kropstilling; hævelse af spytkirtler; højt sukkerindhold i blodet; sukker i urinen; øgning i bestemte typer af fedt i blod; høj mængde urinsyre i blodet, som kan lede til urinsyreigt.

De bivirkninger, der er forbundet med hydrochlorthiazid, kan blive forstærket ved højere doser.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS indeholder:

- De aktive stoffer er irbesartan og hydrochlorthiazid. Hver tablet af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletter indeholder 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, croscarmellosenatrium, hypromellose, silicindioxid, magnesiumstearat, titandioxid, macrogol 3000, rød og gul jernoxid, carnaubavoks.

Udseende og pakningsstørrelser

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter er ferskenfarvet, bikonvekse, ovalformede med et hjerte præget på den ene side og nummeret 2875 på den anden side.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter leveres i blisterpakninger på 14, 28, 56, 84 eller 98 filmovertrukne tabletter. Der fås også enkeltosisblisterpakninger med 56 x 1 tablet til hospitalsbrug.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

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

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

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 56 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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den

Du kan finde yderligere information om Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide
- Lægen har ordineret Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Sådan skal du bruge Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS indeholder en kombination af to aktive lægemidler, irbesartan og hydrochlorthiazid.

Irbesartan tilhører en medicingruppe der kaldes angiotensin-II receptorantagonister. Angiotensin-II er et stof, der produceres i kroppen, og som binder sig til receptorer i blodårerne og får dem til at trække sig sammen. Dette medfører, at blodtrykket øges. Irbesartan forebygger at angiotensin-II binder sig til disse receptorer. Derved afslappes blodårerne, og blodtrykket falder.

Hydrochlorthiazid tilhører en medicingruppe, der kaldes thiaziddiuretika. Thiaziddiuretika øger urinudskillelse og sænker derved blodtrykket.

Når de to aktive stoffer i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS gives samtidigt, er deres effekt på blodtrykket større, end hvis de blev givet hver for sig.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bruges til at behandle forhøjet blodtryk, når behandling med irbesartan eller hydrochlorthiazid hver for sig ikke har givet tilstrækkelig kontrol over blodtrykket.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT BRUGE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Brug ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS:

- hvis du er **overfølsom** (allergisk) over for irbesartan eller et af de andre indholdsstoffer i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- hvis du er **overfølsom** (allergisk) over for hydrochlorthiazid eller over for sulfonamidholdig medicin
- hvis du er **længere end 3. måned henne i din graviditet**. (Du bør heller ikke tage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS i begyndelsen af graviditeten – se afsnittet om graviditet)
- hvis du har **alvorlige lever- eller nyreproblemer** (spørg lægen, hvis du er i tvivl)
- hvis du har **problemer med urinproduktionen**
- hvis din læge har konstateret, at du har **konstant forhøjet calcium eller lavt kalium i blodet**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS må ikke gives til børn og unge (under 18 år).

Vær ekstra forsigtig med at bruge Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS:

Kontakt lægen hvis du oplever følgende:

- hvis du får **hyppig opkastning eller diarré**
- hvis du lider af **nyreproblemer** eller er **nyretransplanteret**
- hvis du lider af **hjerterproblemer**
- hvis du lider af **leverproblemer**
- hvis du lider af **sukkersyge**
- hvis du lider af **erytematøs lupus** (også kaldet lupus eller systemisk lupus erythematosus)
- hvis du lider af **primær aldosteronisme** (tilstand med høj produktion af hormonet aldosteron, som gør, at der ophobes natriumsalt i kroppen, og blodtrykket derfor stiger).

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror du er gravid eller planlægger at blive gravid. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS frarådes tidligt i graviditeten, og du må ikke tage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, hvis du er længere end 3 måneder henne i din graviditet, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis det bruges i denne periode (se afsnittet om graviditet).

Du skal også oplyse lægen om det:

- hvis du er på en **saltfattig diæt**
- hvis du har symptomer som **voldsom tørst, mundtørhed, følelse af svaghed, sløvhed, muskelsmerter eller -kramper, kvalme, opkastning** eller en **voldsom hjertebanken**, som kan være tegn på for kraftig effekt af hydrochlorthiazid (der er indeholdt i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- hvis du oplever **øget følsomhed af huden for sol** med solskoldningssymptomer (såsom rødme, kløe, hævelse, blæredannelse), som forekommer hurtigere end normalt
- hvis du skal **opereres** eller **bedøves**

Indholdet af hydrochlorthiazid i medicinen kan give et positivt analysesvar ved dopingtest.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Vanddrivende stoffer som hydrochlorthiazider, der findes i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, kan påvirke anden medicin. Tag ikke medicin, der indeholder lithium, samtidig med at du tager Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS uden grundig vejledning fra lægen.

Det kan være nødvendigt at tage blodprøver, hvis du tager:

- kaliumtilskud
- salterstatninger, der indeholder kalium
- kalium-besparende medicin eller andre vanddrivende midler
- visse afføringsmidler
- medicin til behandling af urinsyreigt
- terapeutisk vitamin D-tilskud
- medicin til kontrol af hjerterytmen
- medicin for sukkersyge (tabletter eller insulin)

Det er også vigtigt at fortælle lægen, hvis du tager anden medicin for at nedsætte blodtrykket, steroider, kræftmedicin, smertestillende medicin eller gigtmedicin.

Brug af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sammen med mad og drikke

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kan tages med og uden mad.

Hvis du drikker alkohol, mens du er i behandling med dette produkt, kan du opleve, at du bliver mere svimmel, især når du rejser dig op fra siddende stilling. Dette skyldes stoffet hydrochlorthiazid, som findes i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Graviditet og amning

Graviditet

Spørg din læge eller apotek til råds, før du bruger nogen form for medicin. Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror du er gravid eller planlægger at blive gravid. Din læge vil normalt anbefale, at du stopper med at tage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, inden du bliver gravid, eller så snart du ved, at du er gravid. Lægen vil anbefale, at du tager en anden medicin i stedet for Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bør ikke tages i begyndelsen af graviditeten, og må ikke tages, hvis du er længere end 3 måneder henne i din graviditet, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis det bruges efter tredje måned af graviditeten.

Amning

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller skal begynde at amme. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS frarådes til ammende mødre, og lægen vil sædvanligvis vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme dit barn, især hvis dit barn er nyfødt eller født for tidligt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke undersøgt om evnen til at køre bil eller betjene maskiner påvirkes.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS påvirker sandsynligvis ikke din evne til at køre bil eller betjene maskiner. Men man kan opleve svimmelhed eller træthed, når man behandles for forhøjet blodtryk. Hvis du oplever svimmelhed eller træthed, bør du tale med lægen, inden du kører bil eller betjener maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS indeholder lactose. Hvis lægen har fortalt dig, at du er intolerant over for bestemte sukkerarter, bør du kontakte lægen inden du bruger denne medicin.

3. SÅDAN SKAL DU BRUGE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Tag altid Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl så spørg lægen eller på apoteket.

Dosis:

Den sædvanlige dosis af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS er en tablet dagligt. Lægen vil sandsynligvis starte behandling med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, hvis den tidligere behandling ikke sænkede dit blodtryk tilstrækkeligt. Lægen vil forklare, hvordan du skifter fra den tidligere behandling til behandling med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Sådan tages medicinen

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS skal tages **gennem munden**. Tabletterne skal synkes med en tilstrækkelig mængde væske (for eksempel 1 glas vand). Du kan tage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS med eller uden mad. Prøv at tage medicinen på ca. samme tidspunkt hver dag. Det er vigtigt, at du fortsætter med at tage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, indtil lægen siger, du kan stoppe.

Den maksimale blodtryks-sænkende effekt nås 6-8 uger efter behandlingen er påbegyndt.

Hvis du har taget for meget Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, skal du omgående kontakte lægen.

Børn må ikke bruge Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS må ikke gives til børn under 18 år. Du skal straks kontakte lægen, hvis et barn får indtaget én eller flere tabletter.

Hvis du har glemt at tage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du blot tage den næste til sædvanlig tid. Tag ikke dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller på apoteket hvis der er noget, du er i tvivl om eller føler dig usikker på.

4. BIVIRKNINGER

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle af bivirkningerne kan dog være alvorlige og kan kræve medicinsk behandling.

Der er indberettet sjældne tilfælde af allergiske hudreaktioner (udslæt, nældefeber) samt opsvulmet ansigt, læber og/eller tunge hos patienter, der har modtaget behandling med irbesartan. **Hvis du får et eller flere af disse symptomer eller får åndenød**, skal du holde op med at tage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS og straks søge lægehjælp.

Følgende bivirkninger er indberettet i medicinske forsøg med patienter, som fik Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS:

Almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter)

- kvalme/opkastning
- unormal vandladning
- træthed
- svimmelhed (også når man rejser sig fra liggende eller siddende stilling)
- blodprøver, der viser en forhøjet mængde af et enzym, der måler muskel- og hjertefunktionen (kreatinkinase) eller stigning i stoffer, som måler nyrefunktionen (carbamid, kreatinin).

Hvis nogen af disse bivirkninger medfører problemer for dig, kontakt da lægen.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter)

- diarré
- lavt blodtryk
- besvimelse
- hjertebanken
- rødmen
- hævelse
- problemer med seksuel formåen
- blodprøver kan vise nedsat mængde af kalium og natrium i blodet.

Hvis nogen af disse bivirkninger medfører problemer for dig, kontakt da lægen.

Bivirkninger indberettet efter markedsføring af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Hyppigheden af disse bivirkninger kendes ikke. Disse bivirkninger er: hovedpine, ringen for ørerne, hoste, smagsforstyrrelser, forstoppelse, led- og muskelsmerter, leversygdom og nedsat nyrefunktion, øget mængde af kalium i blodet og allergiske reaktioner såsom udslæt, nældefeber, opsvulmet ansigt, læber, mund, tunge og hals.

Som ved al behandling med kombination af 2 aktive stoffer, kan det ikke udelukkes, at der forekommer bivirkninger, som er forårsaget af hvert af de enkelte stoffer.

Bivirkninger forbundet med irbesartan alene

Foruden de ovennævnte bivirkninger er der også indberettet bryst smerter.

Bivirkninger forbundet med hydrochlorthiazid alene

Appetitmangel; maveirritation; mavekramper; forstoppelse; gulsot (hvor hud og/eller det hvide i øjne bliver gulfarvet); bugspytkirtelbetændelse, med stærke smerter i øvre maveregion, ofte forbundet med kvalme og opkastning; søvnproblemer; depression; sløret syn; mangel på hvide blodceller, som kan resultere i hyppige infektioner; feber; nedsat antal blodplader (blodceller, som er nødvendige for, at blodet kan størkne); nedsat antal af røde blodceller (blodmangel), som karakteriseres ved træthed, hovedpine, forpustethed ved motion, svimmelhed og bleghed; nyresygdom; lungeproblemer, inklusive lungebetændelse eller ophobning af væske i lungerne; øget følsomhed af huden for sol; årebetændelse; hudsygdom som karakteriseres ved afskalning af huden over hele kroppen; kutan lupus erythematosus, som ses i form af udslæt i ansigt, hals og hovedbund; allergiske reaktioner; svækkelse og

muskelkramper; ændring i puls; nedsat blodtryk efter ændringer i kropstilling; hævelse af spytkirtler; højt sukkerindhold i blodet; sukker i urinen; øgning i bestemte typer af fedt i blod; høj mængde urinsyre i blodet, som kan lede til urinsyreagt.

De bivirkninger, der er forbundet med hydrochlorthiazid, kan blive forstærket ved højere doser.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS indeholder:

- De aktive stoffer er irbesartan og hydrochlorthiazid. Hver tablet af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletter indeholder 300 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, croscarmellosenatrium, hypromellose, silicindioxid, magnesiumstearat, titandioxid, macrogol 3000, rød og gul jernoxid, carnaubavoks.

Udseende og pakningsstørrelser

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter er ferskenfarvet, bikonvekse, ovalformede med et hjerte præget på den ene side og nummeret 2876 på den anden side.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter leveres i blisterpakninger på 14, 28, 56, 84 eller 98 filmovertrukne tabletter. Der fås også enkelt dosis blisterpakninger med 56 x 1 tablet til hospitalsbrug.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

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

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

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

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
GYÓGYSZERKERESKEDELM KFT.
Tel.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELM KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 56 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELM 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
GYÓGYSZERKERESKEDELM 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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den

Du kan finde yderligere information om Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide
- Lægen har ordineret Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Sådan skal du bruge Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS indeholder en kombination af to aktive lægemidler, irbesartan og hydrochlorthiazid.

Irbesartan tilhører en medicingruppe der kaldes angiotensin-II receptorantagonister. Angiotensin-II er et stof, der produceres i kroppen, og som binder sig til receptorer i blodårerne og får dem til at trække sig sammen. Dette medfører, at blodtrykket øges. Irbesartan forebygger at angiotensin-II binder sig til disse receptorer. Derved afslappes blodårerne, og blodtrykket falder.

Hydrochlorthiazid tilhører en medicingruppe, der kaldes thiaziddiuretika. Thiaziddiuretika øger urinudskillelse og sænker derved blodtrykket.

Når de to aktive stoffer i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS gives samtidigt, er deres effekt på blodtrykket større, end hvis de blev givet hver for sig.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bruges til at behandle forhøjet blodtryk, når behandling med irbesartan eller hydrochlorthiazid hver for sig ikke har givet tilstrækkelig kontrol over blodtrykket.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT BRUGE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Brug ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS:

- hvis du er **overfølsom** (allergisk) over for irbesartan eller et af de andre indholdsstoffer i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- hvis du er **overfølsom** (allergisk) over for hydrochlorthiazid eller over for sulfonamidholdig medicin
- hvis du er **længere end 3. måned henne i din graviditet**. (Du bør heller ikke tage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS i begyndelsen af graviditeten – se afsnittet om graviditet)
- hvis du har **alvorlige lever- eller nyreproblemer** (spørg lægen, hvis du er i tvivl)
- hvis du har **problemer med urinproduktionen**
- hvis din læge har konstateret, at du har **konstant forhøjet calcium eller lavt kalium i blodet**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS må ikke gives til børn og unge (under 18 år).

Vær ekstra forsigtig med at bruge Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS:

Kontakt lægen hvis du oplever følgende:

- hvis du får **hyppig opkastning eller diarré**
- hvis du lider af **nyreproblemer** eller er **nyretransplanteret**
- hvis du lider af **hjerterproblemer**
- hvis du lider af **leverproblemer**
- hvis du lider af **sukkersyge**
- hvis du lider af **erytematøs lupus** (også kaldet lupus eller systemisk lupus erythematosus)
- hvis du lider af **primær aldosteronisme** (tilstand med høj produktion af hormonet aldosteron, som gør, at der ophobes natriumsalt i kroppen, og blodtrykket derfor stiger).

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror du er gravid eller planlægger at blive gravid. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS frarådes tidligt i graviditeten, og du må ikke tage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, hvis du er længere end 3 måneder henne i din graviditet, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis det bruges i denne periode (se afsnittet om graviditet).

Du skal også oplyse lægen om det:

- hvis du er på en **saltfattig diæt**
- hvis du har symptomer som **voldsom tørst, mundtørhed, følelse af svaghed, sløvhed, muskelsmerter eller -kramper, kvalme, opkastning** eller en **voldsom hjertebanken**, som kan være tegn på for kraftig effekt af hydrochlorthiazid (der er indeholdt i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- hvis du oplever **øget følsomhed af huden for sol** med solskoldningssymptomer (såsom rødme, kløe, hævelse, blæredannelse), som forekommer hurtigere end normalt
- hvis du skal **opereres** eller **bedøves**

Indholdet af hydrochlorthiazid i medicinen kan give et positivt analysesvar ved dopingtest.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Vanddrivende stoffer som hydrochlorthiazider, der findes i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, kan påvirke anden medicin. Tag ikke medicin, der indeholder lithium, samtidig med at du tager Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS uden grundig vejledning fra lægen.

Det kan være nødvendigt at tage blodprøver, hvis du tager:

- kaliumtilskud
- salterstatninger, der indeholder kalium
- kalium-besparende medicin eller andre vanddrivende midler
- visse afføringsmidler
- medicin til behandling af urinsyreigt
- terapeutisk vitamin D-tilskud
- medicin til kontrol af hjerterytmen
- medicin for sukkersyge (tabletter eller insulin)

Det er også vigtigt at fortælle lægen, hvis du tager anden medicin for at nedsætte blodtrykket, steroider, kræftmedicin, smertestillende medicin eller gigtmedicin.

Brug af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sammen med mad og drikke

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kan tages med og uden mad.

Hvis du drikker alkohol, mens du er i behandling med dette produkt, kan du opleve, at du bliver mere svimmel, især når du rejser dig op fra siddende stilling. Dette skyldes stoffet hydrochlorthiazid, som findes i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Graviditet og amning

Graviditet

Spørg din læge eller apotek til råds, før du bruger nogen form for medicin. Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror du er gravid eller planlægger at blive gravid. Din læge vil normalt anbefale, at du stopper med at tage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, inden du bliver gravid, eller så snart du ved, at du er gravid. Lægen vil anbefale, at du tager en anden medicin i stedet for Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bør ikke tages i begyndelsen af graviditeten, og må ikke tages, hvis du er længere end 3 måneder henne i din graviditet, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis det bruges efter tredje måned af graviditeten.

Amning

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller skal begynde at amme. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS frarådes til ammende mødre, og lægen vil sædvanligvis vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme dit barn, især hvis dit barn er nyfødt eller født for tidligt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke undersøgt om evnen til at køre bil eller betjene maskiner påvirkes.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS påvirker sandsynligvis ikke din evne til at køre bil eller betjene maskiner. Men man kan opleve svimmelhed eller træthed, når man behandles for forhøjet blodtryk. Hvis du oplever svimmelhed eller træthed, bør du tale med lægen, inden du kører bil eller betjener maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS indeholder lactose. Hvis lægen har fortalt dig, at du er intolerant over for bestemte sukkerarter, bør du kontakte lægen inden du bruger denne medicin.

3. SÅDAN SKAL DU BRUGE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Tag altid Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl så spørg lægen eller på apoteket.

Dosis:

Den sædvanlige dosis af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS er en tablet dagligt. Lægen vil sandsynligvis starte behandling med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, hvis den tidligere behandling ikke sænkede dit blodtryk tilstrækkeligt. Lægen vil forklare, hvordan du skifter fra den tidligere behandling til behandling med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Sådan tages medicinen

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS skal tages **gennem munden**. Tabletterne skal synkes med en tilstrækkelig mængde væske (for eksempel 1 glas vand). Du kan tage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS med eller uden mad. Prøv at tage medicinen på ca. samme tidspunkt hver dag. Det er vigtigt, at du fortsætter med at tage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, indtil lægen siger, du kan stoppe.

Den maksimale blodtryks-sænkende effekt nås 6-8 uger efter behandlingen er påbegyndt.

Hvis du har taget for meget Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, skal du omgående kontakte lægen.

Børn må ikke bruge Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS må ikke gives til børn under 18 år. Du skal straks kontakte lægen, hvis et barn får indtaget én eller flere tabletter.

Hvis du har glemt at tage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du blot tage den næste til sædvanlig tid. Tag ikke dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller på apoteket hvis der er noget, du er i tvivl om eller føler dig usikker på.

4. BIVIRKNINGER

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle af bivirkningerne kan dog være alvorlige og kan kræve medicinsk behandling.

Der er indberettet sjældne tilfælde af allergiske hudreaktioner (udslæt, nældefeber) samt opsvulmet ansigt, læber og/eller tunge hos patienter, der har modtaget behandling med irbesartan. **Hvis du får et eller flere af disse symptomer eller får åndenød**, skal du holde op med at tage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS og straks søge lægehjælp.

Følgende bivirkninger er indberettet i medicinske forsøg med patienter, som fik Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS:

Almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter)

- kvalme/opkastning
- unormal vandladning
- træthed
- svimmelhed (også når man rejser sig fra liggende eller siddende stilling)
- blodprøver, der viser en forhøjet mængde af et enzym, der måler muskel- og hjertefunktionen (kreatinkinase) eller stigning i stoffer, som måler nyrefunktionen (carbamid, kreatinin).

Hvis nogen af disse bivirkninger medfører problemer for dig, kontakt da lægen.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter)

- diarré
- lavt blodtryk
- besvimelse
- hjertebanken
- rødmen
- hævelse
- problemer med seksuel formåen
- blodprøver kan vise nedsat mængde af kalium og natrium i blodet.

Hvis nogen af disse bivirkninger medfører problemer for dig, kontakt da lægen.

Bivirkninger indberettet efter markedsføring af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Hyppigheden af disse bivirkninger kendes ikke. Disse bivirkninger er: hovedpine, ringen for ørerne, hoste, smagsforstyrrelser, forstoppelse, led- og muskelsmerter, leversygdom og nedsat nyrefunktion, øget mængde af kalium i blodet og allergiske reaktioner såsom udslæt, nældefeber, opsvulmet ansigt, læber, mund, tunge og hals.

Som ved al behandling med kombination af 2 aktive stoffer, kan det ikke udelukkes, at der forekommer bivirkninger, som er forårsaget af hvert af de enkelte stoffer.

Bivirkninger forbundet med irbesartan alene

Foruden de ovennævnte bivirkninger er der også indberettet bryst smerter.

Bivirkninger forbundet med hydrochlorthiazid alene

Appetitmangel; maveirritation; mavekramper; forstoppelse; gulsot (hvor hud og/eller det hvide i øjne bliver gulfarvet); bugspytkirtelbetændelse, med stærke smerter i øvre maveregion, ofte forbundet med kvalme og opkastning; søvnproblemer; depression; sløret syn; mangel på hvide blodceller, som kan resultere i hyppige infektioner; feber; nedsat antal blodplader (blodceller, som er nødvendige for, at blodet kan størkne); nedsat antal af røde blodceller (blodmangel), som karakteriseres ved træthed, hovedpine, forpustethed ved motion, svimmelhed og bleghed; nyresygdom; lungeproblemer, inklusive lungebetændelse eller ophobning af væske i lungerne; øget følsomhed af huden for sol; årebetændelse; hudsygdom som karakteriseres ved afskalning af huden over hele kroppen; kutan lupus erythematosus, som ses i form af udslæt i ansigt, hals og hovedbund; allergiske reaktioner; svækkelse og

muskelkramper; ændring i puls; nedsat blodtryk efter ændringer i kropstilling; hævelse af spytkirtler; højt sukkerindhold i blodet; sukker i urinen; øgning i bestemte typer af fedt i blod; høj mængde urinsyre i blodet, som kan lede til urinsyreigt.

De bivirkninger, der er forbundet med hydrochlorthiazid, kan blive forstærket ved højere doser.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS indeholder:

- De aktive stoffer er irbesartan og hydrochlorthiazid. Hver tablet af Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg tabletter indeholder 300 mg irbesartan og 25 mg hydrochlorthiazid.
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, croscarmellosenatrium, hypromellose, silicindioxid, magnesiumstearat, titandioxid, macrogol 3350, rød, gul og sort jernoxid, prægelatiniseret majsstivelse, carnaubavoks.

Udseende og pakningsstørrelser

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg fillovertrukne tabletter er lyserød, bikonvekse, ovalformede med et hjerte præget på den ene side og nummeret 2788 på den anden side.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg fillovertrukne tabletter leveres i blisterpakninger á 14, 28, 56, 84 eller 98 fillovertrukne tabletter. Der fås også enkeltdosisblisterpakninger med 56 x 1 tablet til hospitalsbrug.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

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

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

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

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 56 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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den

Du kan finde yderligere information om Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg