

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 150 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil:

Jede Tablette enthält 26,65 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Pfirsichfarbene, bikonvexe, oval geformte Tablette mit Prägung, auf der einen Seite ein Herz und auf der anderen Seite die Zahl 2775.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der essenziellen Hypertonie.

Diese fixe Kombination ist indiziert bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Irbesartan oder Hydrochlorothiazid allein nicht ausreichend gesenkt werden konnte (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kann ein Mal täglich unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Eine individuelle Dosiseinstellung (Dosistitration) mit den Einzelsubstanzen (d.h. Irbesartan und Hydrochlorothiazid) ist zu empfehlen.

Wenn klinisch vertretbar, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Hydrochlorothiazid oder Irbesartan 150 mg allein nicht ausreichend eingestellt ist;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Irbesartan 300 mg oder Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg nicht ausreichend eingestellt ist.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg nicht ausreichend eingestellt ist.

Höhere Dosierungen als 300 mg Irbesartan/25 mg Hydrochlorothiazid ein Mal täglich werden nicht empfohlen.

Wenn erforderlich, kann Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS zusammen mit einem anderen blutdrucksenkenden Arzneimittel angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Eingeschränkte Nierenfunktion: Wegen seines Bestandteils Hydrochlorothiazid wird Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung

(Kreatininclearance < 30 ml/min) empfohlen. Bei diesen Patienten sind Schleifendiuretika vorzuziehen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einer Kreatininclearance ≥ 30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion nicht indiziert. Thiaziddiuretika sollten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht eingesetzt werden. Eine Dosisanpassung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ist bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten: Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS erforderlich.

Pädiatrische Patienten: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1) oder gegen andere Sulfonamid-Derivate (Hydrochlorothiazid ist ein Sulfonamid-Derivat)
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatininclearance < 30 ml/min)
- Therapieresistente Hypokaliämie, Hyperkalzämie
- Stark eingeschränkte Leberfunktion, biliäre Leberzirrhose und Cholestase

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypotonie - Patienten mit Volumenmangel: Die Anwendung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wurde in seltenen Fällen mit dem Auftreten einer symptomatischen Hypotonie bei Patienten mit Bluthochdruck ohne weitere Risikofaktoren für eine Hypotonie in Verbindung gebracht. Erwartungsgemäß kann eine symptomatische Hypotonie bei Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel durch hoch dosierte Diuretikabehandlung, salzarme Kost, Durchfall oder Erbrechen auftreten. Solche Zustände sollten vor Beginn einer Therapie mit Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ausgeglichen werden.

Nierenarterienstenose - Renovaskuläre Hypertonie: Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei Einzelniere, die mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko einer schweren Hypotonie und Niereninsuffizienz. Obwohl dies für Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht belegt ist, ist ein ähnlicher Effekt zu erwarten.

Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation: Wenn Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle des Serumkalium-, -kreatinin- und -harnsäurespiegels empfohlen. Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bei Patienten kurz nach Nierentransplantation vor. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance < 30 ml/min) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann bei Anwendung von Thiaziddiuretika eine Azotämie auftreten. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einer Kreatininclearance ≥ 30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Dennoch sollte diese fixe Kombination bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance ≥ 30 ml/min, aber < 60 ml/min) mit Vorsicht angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion: Thiaziddiuretika sollten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder fortgeschrittener Lebererkrankung nur mit Vorsicht angewendet werden, da

geringfügige Änderungen des Flüssigkeits- oder Elektrolytspiegels zu einem Coma hepaticum führen können. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine klinischen Erfahrungen mit Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vor.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie: Wie bei anderen Vasodilatoren ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie besondere Vorsicht angezeigt.

Primärer Aldosteronismus: Patienten mit primärem Aldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertensiva an, deren Wirkung auf der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht. Daher wird die Anwendung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht empfohlen.

Metabolische und endokrine Effekte: Eine Therapie mit Thiaziddiuretika kann zu einer Verschlechterung der Glukosetoleranz führen. Bei Diabetikern ist unter Umständen eine Anpassung der Insulindosis oder der Dosierung von oralen Antidiabetika erforderlich. Unter einer Therapie mit Thiaziddiuretika kann ein latenter Diabetes mellitus manifest werden.

Eine Erhöhung des Cholesterin- oder Triglyceridspiegels wurde mit einer Thiaziddiuretika-Behandlung in Verbindung gebracht, wobei aber unter einer Dosis von 12,5 mg, wie in Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS enthalten, nur geringe oder keine derartigen Effekte berichtet wurden. Bei bestimmten Patienten kann unter Behandlung mit Thiaziddiuretika eine Hyperurikämie auftreten oder ein Gichtanfall ausgelöst werden.

Elektrolytstörungen: Wie bei allen Patienten unter Diuretikatherapie sollten in angemessenen Intervallen die Serumelektrolytspiegel bestimmt werden.

Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt (Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose) hervorrufen. Warnzeichen für eine Störung im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt sind Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie, Schläfrigkeit, Unruhe, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Muskelschwäche, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wie Übelkeit oder Erbrechen.

Obwohl sich unter Thiaziddiuretika eine Hypokaliämie entwickeln kann, kann die gleichzeitige Gabe von Irbesartan eine diuretikainduzierte Hypokaliämie reduzieren. Das Risiko einer Hypokaliämie ist am größten bei Patienten mit Leberzirrhose, Patienten unter forcierter Diurese, Patienten mit unzureichender oraler Elektrolytzufuhr und Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Corticosteroiden oder ACTH. Umgekehrt kann durch Irbesartan, eine Wirkkomponente von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, eine Hyperkaliämie auftreten, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus. Bei Risikopatienten wird eine entsprechende Überwachung der Serumkaliumspiegel empfohlen. Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate oder Salzersatzpräparate, die Kalium enthalten, sollten mit Vorsicht zusammen mit Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Es gibt keine Hinweise darauf, dass Irbesartan eine diuretikainduzierte Hyponatriämie verringert oder verhindert. Ein Chloridmangel ist im Allgemeinen leicht ausgeprägt und muss nicht behandelt werden. Thiaziddiuretika können die renale Kalziumausscheidung vermindern und vorübergehend zu einer leichten Erhöhung des Serumkalziumspiegels führen, auch wenn keine Störung des Kalziumstoffwechsels bekannt ist. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Zeichen für einen versteckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiaziddiuretika sollten vor einer Kontrolle der Funktion der Nebenschilddrüsen abgesetzt werden.

Thiaziddiuretika erhöhen die renale Ausscheidung von Magnesium. Dies kann eine Hypomagnesiämie hervorrufen.

Lithium: Die Kombination von Lithium und Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Dopingtest: Hydrochlorothiazid, das in diesem Arzneimittel enthalten ist, könnte bei einem Dopingtest zu einem positiven Analyseergebnis führen.

Allgemein: Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion vorwiegend von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängig ist (z. B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder vorbestehender Nierenkrankheit einschließlich einer Nierenarterienstenose), wurde eine Behandlung mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, die dieses System beeinflussen, mit akuter Hypotonie, Azotämie, Oligurie und selten mit einem akuten Nierenversagen in Zusammenhang gebracht. Wie bei jedem blutdrucksenkenden Arzneimittel könnte ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie oder ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Hydrochlorothiazid können bei Patienten mit und ohne anamnestisch bekannter Allergie oder Bronchialasthma auftreten, sind aber bei Patienten, bei denen dies in der Anamnese bekannt ist, eher wahrscheinlich.

Eine Verschlechterung oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematoses wurde unter Thiaziddiuretika berichtet.

Fälle von Photosensibilitätsreaktionen wurden nach Einnahme von Thiaziddiuretika berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn eine Photosensibilitätsreaktion während der Behandlung auftritt, wird empfohlen, die Behandlung zu beenden. Wenn eine weitere Einnahme des Diuretikums als notwendig erachtet wird, wird empfohlen, dem Sonnenlicht oder künstlicher UVA-Strahlung ausgesetzte Hautpartien zu schützen.

Schwangerschaft: Die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AII-RAs) sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem AII-RA nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wurde, sollte die Behandlung mit einem AII-RA sofort abgesetzt und, falls erforderlich, mit einer alternativen antihypertensiven Behandlung begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.6).

Lactose: Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Andere Antihypertonika: Der antihypertensive Effekt von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kann durch gleichzeitige Anwendung anderer blutdrucksenkender Mittel verstärkt werden. Irbesartan und Hydrochlorothiazid (in Dosierungen bis zu 300 mg Irbesartan/25 mg Hydrochlorothiazid) wurden problemlos mit anderen blutdrucksenkenden Mitteln, einschließlich Kalziumkanalblockern und Betablockern angewendet. Eine Vorbehandlung mit hohen Dosen von Diuretika kann bei Beginn der Therapie mit Irbesartan mit oder ohne Thiaziddiuretika zu Volumenmangel und zum Risiko eines Blutdruckabfalls führen, wenn der Volumenmangel nicht zuvor ausgeglichen wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Lithium: Ein reversibler Anstieg der Serumlithiumkonzentration und deren Toxizität wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium und Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern berichtet. Für Irbesartan wurden ähnliche Wirkungen bisher sehr selten berichtet. Außerdem wird die renale Lithiumclearance durch Thiaziddiuretika reduziert. Deshalb kann das Risiko einer Lithiumtoxizität durch Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS erhöht werden. Daher wird die Kombination von Lithium und Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn sich die Kombination als notwendig herausstellt, wird eine sorgfältige Kontrolle der Serumlithiumspiegel empfohlen.

Arzneimittel, die den Kaliumhaushalt beeinflussen: Der durch Hydrochlorothiazid hervorgerufene Kaliumverlust wird durch die kaliumsparende Wirkung von Irbesartan abgeschwächt. Es könnte jedoch erwartet werden, dass diese Wirkung von Hydrochlorothiazid auf das Serumkalium durch andere Arzneimittel, die mit Kaliumverlust und Hypokaliämie in Verbindung gebracht werden (z. B. andere kaliuretische Diuretika, Laxanzien, Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G-Natrium),

verstärkt wird. Umgekehrt kann laut Erfahrungen mit anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-System hemmen, die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, Salzersatzpräparaten, die Kalium enthalten, oder anderen Arzneimitteln, die eine Erhöhung des Serumkaliumspiegels verursachen können (z. B. Heparin-Natrium), zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Eine angemessene Überwachung des Serumkaliums bei Risikopatienten wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die durch Störungen im Serumkaliumhaushalt beeinflusst werden: Eine regelmäßige Kontrolle des Serumkaliums wird bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die durch Störungen im Serumkaliumhaushalt beeinflusst werden, empfohlen (z. B. Digitalisglykoside, Antiarrhythmika).

Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel: Wenn Angiotensin-II-Antagonisten gleichzeitig mit nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln [d.h. selektiven COX-2 Hemmern, Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag) und nichtselektiven NSAIDs] angewendet werden, kann eine Minderung der antihypertensiven Wirkung auftreten.

Wie bei ACE Hemmern kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Antagonisten und NSAIDs zu einem erhöhten Risiko einer sich verschlechternden Nierenfunktion, einschließlich akuten Nierenversagens und zu einem Anstieg des Serumkaliums besonders bei Patienten mit bereits bestehender stark eingeschränkter Nierenfunktion führen. Die gleichzeitige Anwendung sollte, besonders bei älteren Patienten, mit Vorsicht erfolgen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen. Eine Überwachung der Nierenfunktion sollte zu Beginn und in regelmäßigen Abständen während der Begleittherapie in Betracht gezogen werden.

Weitere Angaben zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Irbesartan: In klinischen Studien wurde die Pharmakokinetik von Irbesartan nicht durch Hydrochlorothiazid beeinflusst. Irbesartan wird hauptsächlich durch CYP2C9 und in geringerem Maße durch Glukuronidierung metabolisiert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Irbesartan und Warfarin, einem Arzneimittel, das durch CYP2C9 metabolisiert wird, wurde keine signifikante pharmakokinetische oder pharmakodynamische Wechselwirkung beobachtet. Die Auswirkungen von CYP2C9-Induktoren wie Rifampicin auf die Pharmakokinetik von Irbesartan wurden nicht evaluiert. Die Pharmakokinetik von Digoxin wurde durch die gemeinsame Anwendung mit Irbesartan nicht verändert.

Weitere Angaben zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid: Bei gleichzeitiger Anwendung können die folgenden Interaktionen mit Thiaziddiuretika auftreten:

Alkohol: Orthostatische Hypotonie kann verstärkt werden;

Antidiabetika (orale Antidiabetika und Insulin): Eine Dosisanpassung von Antidiabetika kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4);

Cholestyramin- und Colestipol-Harze: Bei gleichzeitiger Anwendung von Anionenaustauscherharzen kann die Resorption von Hydrochlorothiazid beeinträchtigt sein;

Corticosteroide, ACTH: Elektrolytverlust, insbesondere Hypokaliämie, kann verstärkt werden;

Digitalisglykoside: Eine thiazidinduzierte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie begünstigt das Auftreten digitalisinduzierter Herzrhythmusstörungen (siehe Abschnitt 4.4);

Nichtsteroidale Antiphlogistika: Bei einigen Patienten kann der diuretische, natriuretische und blutdrucksenkende Effekt von Thiaziddiuretika durch nichtsteroidale Antiphlogistika reduziert werden;

Sympathomimetika (z. B. Noradrenalin): Die Wirkung von Sympathomimetika kann vermindert werden; dies ist jedoch nicht genügend ausgeprägt, um ihre Anwendung auszuschließen;

Muskelrelaxanzen, nicht depolarisierend (z. B. Tubocurarin): Die Wirkung von nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzen kann durch Hydrochlorothiazid verstärkt werden;

Arzneimittel gegen Gicht: Eine Dosisanpassung von Arzneimitteln gegen Gicht kann notwendig sein, da Hydrochlorothiazid zu einem Anstieg der Harnsäure im Serum führen kann. Eine Dosiserhöhung von Probenecid oder Sulfinpyrazon kann notwendig werden. Die gleichzeitige Anwendung von Thiaziddiuretika kann zu einer erhöhten Inzidenz von Hypersensitivitätsreaktionen auf Allopurinol führen;

Kalziumsalze: Auf Grund einer verminderten Ausscheidung können Thiaziddiuretika zu einem Anstieg der Serumkalziumkonzentration führen. Falls eine Verschreibung von Kalziumergänzungspräparaten oder kalziumsparenden Arzneimitteln (z. B. eine Vitamin D-Behandlung) notwendig ist, sollten die Serumkalziumkonzentration kontrolliert und die Kalziumdosis entsprechend angepasst werden;

Andere Wechselwirkungen: Der hyperglykämische Effekt von Betablockern und Diazoxid kann durch Thiazide verstärkt werden. Anticholinerge Substanzen (z. B. Atropin, Biperiden) können durch eine Verringerung der gastrointestinalen Motilität und eine Verlangsamung der Magenentleerung die Bioverfügbarkeit von Thiaziddiuretika erhöhen. Thiazide können das Risiko von Nebenwirkungen auf Amantadin erhöhen. Thiazide können die renale Ausscheidung von zytotoxischen Arzneimitteln (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat) verringern und deren myelosuppressive Wirkung verstärken.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Die Anwendung von Angiotensin-II Antagonisten (AII-RAs) wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von AII-RAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters ist kontraindiziert (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer im ersten Schwangerschaftstrimester ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Obwohl keine epidemiologischen Daten über das Risiko mit AII-RAs vorliegen, kann ein ähnliches Risiko auch für diese Arzneimittel-Klasse nicht ausgeschlossen werden. Außer wenn die Fortsetzung der Behandlung mit einem AII-RA als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wurde, sollte die Behandlung mit einem AII-RA sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden.

Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem AII-RA während des zweiten und dritten Trimesters fötotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädel-Ossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Sollte es ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester zu einer Exposition mit AII-RAs gekommen sein, werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter AII-RAs eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Thiaziddiuretika passieren die Plazentaschranke und sind im Nabelschnurblut nachweisbar. Sie können zu einer erniedrigten Durchblutung der Plazenta, zu Elektrolytstörungen beim Fötus und möglicherweise auch zu anderen Reaktionen führen, die bei Erwachsenen auftraten. Fälle von Thrombozytopenie bei Neugeborenen sowie Gelbsucht bei Fötus oder Neugeborenen wurden im Zusammenhang mit einer Thiazidtherapie der Mutter berichtet. Da Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS Hydrochlorothiazid enthält, wird eine Anwendung während des ersten

Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen. Vor einer geplanten Schwangerschaft sollte auf eine geeignete alternative Behandlung umgestellt werden.

Stillzeit:

Da keinerlei Information über die Anwendung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS während der Stillzeit vorhanden ist, wird die Anwendung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht empfohlen und es sollte eine alternative Behandlung vorgezogen werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil während der Stillzeit, insbesondere jedoch während der Stillzeit von Neugeborenen und Frühgeborenen, besitzt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Auf Grund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften ist es jedoch unwahrscheinlich, dass Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS diese Fähigkeit beeinflusst. Beim Bedienen von Kraftfahrzeugen oder Maschinen sollte beachtet werden, dass während der Behandlung eines hohen Blutdrucks gelegentlich Schwindel oder Schläfrigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Irbesartan/Hydrochlorothiazid Kombination:

In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die aus Spontanmeldungen stammen und die in Placebo-kontrollierten Studien mit 898 hypertensiven Patienten, die verschiedene Dosen erhielten (Dosierungsbereich: 37,5 mg/6,25 mg bis 300 mg/25 mg Irbesartan/ Hydrochlorothiazid), beobachtet wurden.

Die Häufigkeit der nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen ist nach folgenden Kriterien definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Nebenwirkungen in Placebo-kontrollierten Studien und Spontanmeldungen*

<i>Untersuchungen:</i>	Häufig:	Anstiege von Blut-Harnstoff-Stickstoff (blood urea nitrogen = BUN), Kreatinin und Kreatinkinase
	Gelegentlich:	Verringerung von Serumkalium und -natrium
<i>Herzerkrankungen:</i>	Gelegentlich:	Synkope, niedriger Blutdruck, Tachykardie, Ödeme
<i>Erkrankungen des Nervensystems:</i>	Häufig:	Schwindel
	Gelegentlich:	Orthostatischer Schwindel
	Unbekannt:	Kopfschmerzen
<i>Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths:</i>	Unbekannt:	Tinnitus
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:</i>	Unbekannt:	Husten
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i>	Häufig:	Übelkeit/Erbrechen
	Gelegentlich:	Durchfall
	Unbekannt:	Verdauungsstörung, Geschmacksstörung
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege:</i>	Häufig:	Abnormales Wasserlassen
	Unbekannt:	Eingeschränkte Nierenfunktion einschließlich vereinzelter Fälle von Nierenversagen bei Risikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Skelettmuskulatur-,</i>	Gelegentlich:	Schwellung der Extremitäten

<i>Bindegewebserkrankungen:</i>	Unbekannt:	Arthralgie, Myalgie
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</i>	Unbekannt:	Hyperkaliämie
<i>Gefäßerkrankungen:</i>	Gelegentlich:	Hitzegefühl/Hautrötungen
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort:</i>	Häufig:	Müdigkeit
<i>Erkrankungen des Immunsystems:</i>	Unbekannt:	Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen wie Angioödem, Ausschlag, Urtikaria
<i>Leber- und Gallenerkrankungen:</i>	Unbekannt:	Hepatitis, abnormale Leberfunktion
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:</i>	Gelegentlich:	Sexuelle Dysfunktion, Änderungen der Libido

* Die Häufigkeit für Nebenwirkungen, die aus Spontameldungen bekannt wurden, wird als "Unbekannt" beschrieben.

Zusätzliche Informationen zu den Einzelkomponenten: Zusätzlich zu den oben aufgeführten Nebenwirkungen für das Kombinationsarzneimittel können andere Nebenwirkungen, die bereits bei einer der Einzelkomponenten berichtet wurden, auch als Nebenwirkungen bei Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS auftreten. Die unten angeführten Tabellen 2 und 3 beschreiben die Nebenwirkungen, die mit den einzelnen Bestandteilen von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS berichtet wurden.

Tabelle 2: Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von **Irbesartan allein** berichtet wurden

<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort</i>	Gelegentlich:	Brustschmerzen
---	---------------	----------------

Tabelle 3: Nebenwirkungen (ungeachtet ihres Zusammenhangs mit dem Arzneimittel) die bei der Anwendung von **Hydrochlorothiazid allein** berichtet wurden

<i>Untersuchungen:</i>	Unbekannt:	Elektrolytstörungen (einschließlich Hypokaliämie und Hyponatriämie, siehe Abschnitt 4.4), Hyperurikämie, Glukosurie, Hyperglykämie, Anstieg von Cholesterin und Triglyceride
<i>Herzerkrankungen:</i>	Unbekannt:	Herzrhythmusstörungen
<i>Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems:</i>	Unbekannt:	aplastische Anämie, Knochenmarkdepression, Neutropenie/Agranulozytose, hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Unbekannt:	Vertigo, Parästhesie, Benommenheit, Unruhe
<i>Augenerkrankungen:</i>	Unbekannt:	vorübergehendes verschwommenes Sehen, Xanthopsie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:</i>	Unbekannt:	Atembeschwerden (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem)
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i>	Unbekannt:	Pankreatitis, Anorexie, Durchfall, Verstopfung, Magenverstimmung, Sialadenitis, Appetitlosigkeit
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege:</i>	Unbekannt:	Interstitielle Nephritis, Nierenfunktionsstörung

<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</i>	Unbekannt:	anaphylaktische Reaktionen, toxische epidermale Nekrolyse, nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis), kutane Lupus erythematodes-ähnliche Reaktionen, Reaktivierung von kutanem Lupus erythematodes, Photosensibilitätsreaktionen, Ausschlag, Urtikaria
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:</i>	Unbekannt:	Schwäche, Muskelkrämpfe
<i>Gefäßerkrankungen:</i>	Unbekannt:	lageabhängige Hypotonie
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort:</i>	Unbekannt:	Fieber
<i>Leber- und Gallenerkrankungen:</i>	Unbekannt:	Gelbsucht (intrahepatischer cholestatischer Ikterus)
<i>Psychiatrische Erkrankungen:</i>	Unbekannt:	Depression, Schlafstörungen

Die dosisabhängigen Nebenwirkungen des Hydrochlorothiazids (insbesondere Elektrolytstörungen) können sich durch Dosissteigerung von Hydrochlorothiazid verstärken.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifischen Informationen zur Behandlung einer Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-Überdosierung. Der Patient sollte sorgfältig überwacht werden und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Die Behandlung richtet sich danach, wie viel Zeit seit der Einnahme verstrichen ist, und nach der Schwere der Symptome. Empfohlen werden u.a. das Herbeiführen von Erbrechen und/oder eine Magenspülung. Die Anwendung von Aktivkohle kann bei der Behandlung einer Überdosierung von Nutzen sein. Serumelektrolyte und -kreatinin sollten häufig kontrolliert werden. Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht und rasch eine Salz- und Volumensubstitution gegeben werden.

Die wahrscheinlichsten Symptome einer Irbesartan-Überdosierung sind vermutlich Hypotonie und Tachykardie; ebenso könnte eine Bradykardie auftreten.

Eine Überdosierung von Hydrochlorothiazid ist verbunden mit Elektrolytverlust (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie) und Dehydrierung infolge exzessiver Diurese. Die häufigsten Anzeichen und Symptome für eine Überdosierung sind Übelkeit und Schläfrigkeit. Hypokaliämie kann bei gleichzeitiger Anwendung von Digitalisglykosiden oder bestimmten Antiarrhythmika zu Muskelkrämpfen und/oder einer Verstärkung von Herzrhythmusstörungen führen.

Irbesartan ist nicht hämodialysierbar. Es ist nicht bekannt, in welchem Ausmaß Hydrochlorothiazid durch Hämodialyse entfernt werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II -Antagonisten, Kombinationen
ATC-Code: C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ist eine Kombination aus einem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Irbesartan, und einem Thiaziddiuretikum, Hydrochlorothiazid. Die

Kombination dieser beiden Komponenten zeigt einen additiven antihypertensiven Effekt, d.h. die Kombination senkt den Blutdruck in stärkerem Maße als jede der beiden Komponenten allein.

Irbesartan ist ein potenter, oral wirksamer, selektiver Angiotensin-II-Rezeptorantagonist (Subtyp AT_1). Es blockiert erwartungsgemäß alle Wirkungen von Angiotensin II, die über den AT_1 -Rezeptor vermittelt werden, unabhängig vom Ursprung oder Syntheseweg von Angiotensin II. Der selektive Antagonismus des Angiotensin-II (AT_1)-Rezeptors führt zum Anstieg des Plasmarenin- und des Angiotensin-II-Spiegels sowie zum Abfall der Plasmaaldosteronkonzentration. Die Serumkaliumkonzentration wird durch Irbesartan allein im empfohlenen Dosisbereich bei Patienten ohne Risiko für eine Elektrolytstörung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) nicht signifikant beeinflusst. Irbesartan inhibiert nicht das ACE (Kininase II), ein Enzym, das Angiotensin II bildet und Bradykinin zu inaktiven Metaboliten abbaut. Die Wirksamkeit von Irbesartan ist nicht abhängig von einer Stoffwechselaktivierung.

Hydrochlorothiazid ist ein Thiaziddiuretikum. Der antihypertensive Wirkmechanismus von Thiaziddiuretika ist nicht vollständig bekannt. Thiaziddiuretika beeinflussen die Elektrolyt-Reabsorption in den Nierentubuli, wobei sie die Natrium- und Chloridausscheidung in ungefähr gleichem Maße erhöhen. Die diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid reduziert das Plasmavolumen, erhöht die Plasmareninaktivität und die Aldosteronsekretion und infolgedessen den renalen Kalium- und Bikarbonatverlust und senkt den Serumkaliumspiegel. Vermutlich durch die Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems kann eine gleichzeitige Anwendung von Irbesartan dem Kaliumverlust, der mit diesen Diuretika in Zusammenhang steht, entgegenwirken. Mit Hydrochlorothiazid setzt die Diurese innerhalb von 2 Stunden ein und hält ungefähr 6 bis 12 Stunden an, wobei die maximale Wirkung nach 4 Stunden erreicht ist.

Die Kombination von Hydrochlorothiazid und Irbesartan führt über den gesamten therapeutischen Dosisbereich zu einer additiven dosisabhängigen Blutdrucksenkung. Die zusätzliche Anwendung von 12,5 mg Hydrochlorothiazid zu ein Mal täglich 300 mg Irbesartan bei Patienten, deren Blutdruck mit 300 mg Irbesartan allein nicht ausreichend gesenkt werden konnte, führte nach Bereinigung um den Placebo-Effekt bei minimalem Blutspiegel (24 Stunden nach Anwendung der letzten Dosis) zu einer weiteren Senkung des diastolischen Blutdrucks um 6,1 mmHg. Die Kombination von 300 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid führte zu einer gesamten systolischen/diastolischen Blutdrucksenkung von bis zu 13,6/11,5 mmHg nach Bereinigung um den Placebo-Effekt.

Ein begrenzter Umfang an klinischen Daten (7 von 22 Patienten) weist darauf hin, dass Patienten, deren Blutdruck mit der 300 mg/12,5 mg Kombination nicht ausreichend eingestellt ist, ansprechen können, wenn die Dosis auf 300 mg/25 mg erhöht wird. Bei diesen Patienten wurde sowohl für den systolischen Blutdruck (SBD) als auch den diastolischen Blutdruck (DBD) eine zusätzliche blutdrucksenkende Wirkung beobachtet (systolisch um 13,3 mmHg, diastolisch um 8,3 mmHg).

Die ein Mal tägliche Anwendung von 150 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid führte bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie nach Bereinigung um den Placebo-Effekt bei minimalem Blutspiegel 24 Stunden nach Anwendung der letzten Dosis zu einer durchschnittlichen Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks von 12,9/6,9 mmHg. Die maximale Wirkung trat nach 3-6 Stunden ein. Ambulante Blutdruckmessungen ergaben, dass die kombinierte Anwendung von 150 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid ein Mal täglich zu einer konsistenten Blutdrucksenkung über 24 Stunden mit einer durchschnittlichen Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks um 15,8/10,0 mmHg über 24 Stunden nach Bereinigung um den Placebo-Effekt führt. Der bei ambulanter Blutdruckkontrolle beobachtete Quotient der Wirkung bei minimalem und maximalem Blutspiegel („trough-to-peak“-Wert) von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg betrug 100%. Der beim niedergelassenen Arzt mit Hilfe einer Blutdruckmanschette gemessene „trough-to-peak“-Effekt von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg bzw. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg betrug 68% bzw. 76%. Bei Untersuchung der 24 Stunden-Wirkung zeigte sich keine übermäßige Blutdrucksenkung zum Zeitpunkt der maximalen Wirkung, was für eine sichere und wirksame Blutdrucksenkung über das gesamte Dosierungsintervall bei ein Mal täglicher Anwendung spricht.

Bei Patienten, deren Blutdruck mit 25 mg Hydrochlorothiazid allein nicht ausreichend gesenkt werden konnte, führte die zusätzliche Anwendung von Irbesartan zu einer weiteren durchschnittlichen Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks um 11,1/7,2 mmHg nach Bereinigung um den Placebo-Effekt.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Irbesartan in Kombination mit Hydrochlorothiazid ist nach der ersten Dosis feststellbar und ist innerhalb von 1-2 Wochen deutlich nachweisbar, wobei die maximale Wirkung nach 6 - 8 Wochen erreicht ist. In Langzeitstudien hielt die Wirkung von Irbesartan/Hydrochlorothiazid über ein Jahr an. Obwohl dies mit Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht spezifisch untersucht wurde, wurde ein „Rebound-Hochdruck“ weder mit Irbesartan noch mit Hydrochlorothiazid beobachtet.

Der Effekt der Kombination von Irbesartan und Hydrochlorothiazid auf die Morbidität und Mortalität wurde nicht untersucht. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass eine Langzeitbehandlung mit Hydrochlorothiazid das Risiko der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität senkt.

Die Wirksamkeit von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird durch Alter oder Geschlecht nicht beeinflusst. Wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, kommt es bei Menschen mit dunkler Hautfarbe unter Irbesartan-Monotherapie zu einer geringeren Senkung des Blutdrucks. Wenn Irbesartan in Kombination mit einer niedrigen Dosis Hydrochlorothiazid (z. B. 12,5 mg täglich) angewendet wird, ist der antihypertensive Effekt bei Patienten mit dunkler und heller Hautfarbe vergleichbar.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS als Initialtherapie bei schwerer Hypertonie [definiert als diastolischer Blutdruck im Sitzen (SeDBD) ≥ 110 mmHg] wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, parallel-armigen Studie mit aktiver Vergleichssubstanz über einen Zeitraum von 8 Wochen untersucht. Insgesamt 697 Patienten wurden im Verhältnis 2:1 entweder auf Irbesartan/Hydrochlorothiazid (150 mg/12,5 mg) oder auf Irbesartan (150 mg) randomisiert. Nach einer Woche wurden die Dosen erhöht (ohne die Reaktion auf die niedrige Dosis zu bestimmen) auf Irbesartan/Hydrochlorothiazid 300 mg/25 mg bzw. Irbesartan 300 mg.

58% der Studienteilnehmer waren männlich, das Durchschnittsalter betrug 52,5 Jahre, 13% der Patienten waren 65 Jahre oder älter und nur 2% der Patienten waren 75 Jahre oder älter. 12% der Patienten waren Diabetiker, 34% hatten eine Hyperlipidämie, und die häufigste kardiovaskuläre Begleiterkrankung war stabile Angina pectoris bei 3,5% der Patienten.

Das primäre Studienziel war der Vergleich der Anteile an Patienten, deren diastolischer Blutdruck in Woche 5 der Behandlung ausreichend kontrolliert war (SeDBD < 90 mmHg). 47,2% der Patienten, die die Kombination erhielten, erreichten den Zielblutdruck (SeDBD zum Zeitpunkt des minimalen Blutspiegels < 90 mmHg) verglichen mit 33,2% der Patienten, die nur Irbesartan erhielten ($p = 0,0005$). Der durchschnittliche Blutdruck am Anfang der Studie betrug etwa 172/113 mmHg in beiden Behandlungsarmen. Die durchschnittliche Senkung des Blutdruckes (SeSBD/SeDBD) in der Woche 5 betrug 30,8/24,0 mmHg in der Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Gruppe und 21,1/19,3 mmHg in der Irbesartan-Gruppe ($p < 0,0001$).

Spektrum und Häufigkeit von Nebenwirkungen waren bei den Patienten, die mit der Kombination behandelt wurden, ähnlich dem Nebenwirkungsprofil bei Patienten unter Monotherapie. Während der 8-wöchigen Behandlungszeit wurden in keiner Behandlungsgruppe Synkopen beobachtet. Als Nebenwirkungen wurden bei 0,6% (Kombination) bzw. 0% der Patienten (Monotherapie) Hypotonie und bei 2,8% (Kombination) bzw. 3,1% der Patienten (Monotherapie) Schwindel beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die gleichzeitige Anwendung von Hydrochlorothiazid und Irbesartan hat keinen Effekt auf die Pharmakokinetik der Einzelwirkstoffe.

Irbesartan und Hydrochlorothiazid sind oral wirksame Substanzen und benötigen für ihre Wirkung keine Biotransformation. Nach oraler Anwendung von Irbesartan Hydrochlorothiazid BMS beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Irbesartan 60-80% bzw. von Hydrochlorothiazid 50-80%. Gleichzeitige Nahrungseinnahme beeinflusst die Bioverfügbarkeit von Irbesartan Hydrochlorothiazid BMS nicht. Die maximale Plasmakonzentration von Irbesartan ist 1,5-2 Stunden nach oraler Anwendung erreicht, die von Hydrochlorothiazid nach 1-2,5 Stunden.

Die Plasmaeiweißbindung von Irbesartan beträgt etwa 96%, und die Bindung an die zellulären Blutbestandteile ist minimal. Das Verteilungsvolumen von Irbesartan beträgt 53-93 Liter. Hydrochlorothiazid ist zu 68% an Plasmaproteine gebunden und das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 0,83-1,14 l/kg.

Irbesartan zeigt im Dosisbereich von 10-600 mg eine lineare und dosisproportionale Pharmakokinetik. Ein unterproportionaler Anstieg der Resorption nach oraler Anwendung wurde bei Dosen über 600 mg beobachtet; der zu Grunde liegende Mechanismus ist unbekannt. Die Gesamtkörperclearance und die renale Clearance beträgt 157-176 bzw. 3,0-3,5 ml/min. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Irbesartan beträgt 11-15 Stunden. Die Steady-State-Plasmakonzentration wird 3 Tage nach Beginn eines Dosierungsschemas mit ein Mal täglicher Anwendung erreicht. Nach wiederholter ein Mal täglicher Anwendung wird nur eine geringe Akkumulation von Irbesartan (< 20%) beobachtet. In einer Studie wurden bei weiblichen Patienten mit Bluthochdruck etwas höhere Plasmakonzentrationen von Irbesartan beobachtet. Es bestand jedoch kein Unterschied in der Halbwertszeit und Akkumulation von Irbesartan. Bei weiblichen Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Ebenso waren bei älteren Probanden (≥ 65 Jahre) die AUC- und C_{max} -Werte etwas höher als bei jungen Probanden (18-40 Jahre). Die terminale Halbwertszeit war jedoch nicht wesentlich verändert. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die durchschnittliche Plasmahalbwertszeit von Hydrochlorothiazid beträgt 5-15 Stunden.

Nach oraler oder intravenöser Anwendung von ^{14}C -Irbesartan gehen 80-85% der Radioaktivität im Plasma auf unverändertes Irbesartan zurück. Irbesartan wird durch die Leber mittels Glukuronidkonjugation und Oxidation metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist Irbesartanglukuronid (ungefähr 6%). *In vitro*-Studien zeigen, dass Irbesartan in erster Linie durch das Cytochrom P450-Enzym CYP2C9 oxidiert wird; der Effekt von Isoenzym CYP3A4 ist vernachlässigbar. Irbesartan und seine Metaboliten werden sowohl über die Galle als auch über die Nieren ausgeschieden. Nach oraler und nach intravenöser Anwendung von ^{14}C -Irbesartan werden etwa 20% der Radioaktivität im Urin, der Rest in den Faeces wiedergefunden. Weniger als 2% der angewendeten Dosis werden als unverändertes Irbesartan im Urin ausgeschieden. Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert, sondern rasch renal eliminiert. Mindestens 61% der oralen Dosis werden innerhalb von 24 Stunden unverändert ausgeschieden. Hydrochlorothiazid passiert die Plazentaschranke, jedoch nicht die Blut-Hirn-Schranke, und wird in die Muttermilch ausgeschieden.

Eingeschränkte Nierenfunktion: Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Patienten unter Hämodialyse ist die Pharmakokinetik von Irbesartan nicht wesentlich verändert. Irbesartan ist nicht hämodialysierbar. Es wird berichtet, dass die Eliminationshalbwertszeit von Hydrochlorothiazid bei Patienten mit einer Kreatininclearance < 20 ml/min auf 21 Stunden ansteigt.

Eingeschränkte Leberfunktion: Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberzirrhose ist die Pharmakokinetik von Irbesartan nicht wesentlich verändert. Studien bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen wurden nicht durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Irbesartan/Hydrochlorothiazid: Die potenzielle Toxizität der Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Kombination nach oraler Verabreichung wurde bei Ratten und Makaken in bis zu 6 Monate dauernden Studien untersucht. Es ergaben sich keine toxikologischen Befunde, die für den therapeutischen Einsatz beim Menschen relevant sind.

Die folgenden Veränderungen, die bei Ratten und Makaken, die eine Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Kombination von 10/10 bzw. 90/90 mg/kg/Tag erhielten, beobachtet wurden, wurden auch mit einem

der beiden Arzneimittel allein beobachtet und/oder waren Folge der Blutdrucksenkung (es wurden keine signifikanten toxikologischen Interaktionen beobachtet):

- Nierenveränderungen, charakterisiert durch einen leichten Anstieg von Serumharnstoff und -kreatinin, und Hyperplasie/Hypertrophie des juxtaglomerulären Apparates als direkte Folge der Wechselwirkung von Irbesartan mit dem Renin-Angiotensin-System;
- eine leichte Verringerung der Erythrozytenparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit);
- Verfärbung des Magens, Ulzera und fokale Nekrosen der Magenschleimhaut wurden bei einigen Ratten in einer 6-Monats-Toxizitätsstudie mit Irbesartan 90 mg/kg/Tag, Hydrochlorothiazid 90 mg/kg/Tag und Irbesartan/Hydrochlorothiazid 10/10 mg/kg/Tag beobachtet. Diese Läsionen wurden nicht bei Makaken beobachtet;
- Verringerungen des Serumkaliumspiegels durch Hydrochlorothiazid, die teilweise verhindert wurden, wenn Hydrochlorothiazid in Kombination mit Irbesartan verabreicht wurde.

Die meisten der oben genannten Effekte scheinen auf der pharmakologischen Aktivität von Irbesartan zu beruhen (Blockade der Angiotensin-II-induzierten Hemmung der Reninfreisetzung mit Stimulation der Renin-produzierenden Zellen) und treten auch mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern auf. Diese Befunde scheinen für den Einsatz therapeutischer Dosen von Irbesartan/Hydrochlorothiazid beim Menschen nicht relevant zu sein.

Bei Ratten wurden nach kombinierter Gabe von Irbesartan und Hydrochlorothiazid in für das Muttertier toxischen Dosierungen keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Die Wirkungen der Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Kombination auf die Fertilität wurden in Tierversuchen nicht untersucht, da es weder bei Tieren noch bei Menschen Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität mit Irbesartan oder Hydrochlorothiazid allein gibt. Eine Beeinträchtigung der Fertilitätsparameter wurde jedoch im Tierversuch mit einem anderen Angiotensin-II-Antagonisten allein beobachtet. Dies wurde auch mit niedrigeren Dosen dieses anderen Angiotensin-II-Antagonisten in Kombination mit Hydrochlorothiazid beobachtet.

Es gab keine Hinweise auf eine mutagene oder klastogene Wirkung der Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Kombination. Das kanzerogene Potenzial von Irbesartan und Hydrochlorothiazid in Kombination wurde in Tierversuchen nicht untersucht.

Irbesartan: Bei klinisch relevanten Dosen gibt es keine Hinweise auf eine anomale systemische Toxizität oder Toxizität am Zielorgan. In präklinischen Sicherheitsstudien verursachten hohe Dosen von Irbesartan (≥ 250 mg/kg/Tag bei Ratten und ≥ 100 mg/kg/Tag bei Makaken) eine Reduzierung der roten Blutzellparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit). Bei sehr hohen Dosen (≥ 500 mg/kg/Tag) verursachte Irbesartan bei Ratten und Makaken degenerative Veränderungen der Nieren (wie interstitielle Nephritis, tubuläre Hyperplasie, Basophilie der Tubuli, erhöhte Serumkonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin); dies ist vermutlich die Folge des blutdrucksenkenden Effektes des Arzneimittels, welcher zu einer verminderten renalen Perfusion führt. Außerdem verursachte Irbesartan eine Hyperplasie/Hypertrophie der juxtaglomerulären Zellen (bei Ratten bei ≥ 90 mg/kg/Tag, bei Makaken bei ≥ 10 mg/kg/Tag). Es wurde angenommen, dass alle diese Veränderungen auf die pharmakologischen Wirkungen von Irbesartan zurückzuführen waren. Im therapeutischen Dosisbereich von Irbesartan beim Menschen scheint die Hyperplasie/Hypertrophie der renalen juxtaglomerulären Zellen nicht relevant zu sein.

Es gibt keine Hinweise auf eine mutagene, klastogene oder kanzerogene Wirkung.

Untersuchungen bei Tieren mit Irbesartan zeigten reversible toxische Wirkungen (Vergrößerung des Nierenbeckens, Hydroureter oder subkutane Ödeme) bei Föten von Ratten, die sich nach der Geburt zurückbildeten. Bei Kaninchen wurden nach Dosen, die zu einer deutlichen Toxizität beim Muttertier, einschließlich Tod, führten, Aborte und Resorption in der Frühphase festgestellt. Bei Ratten und Kaninchen wurde keine teratogene Wirkung beobachtet.

Hydrochlorothiazid: Obwohl einige Versuchsmodelle den Verdacht auf eine genotoxische oder kanzerogene Wirkung ergeben haben, haben umfassende Erfahrungen beim Menschen keinen Zusammenhang zwischen der Anwendung dieser Substanz und einer Zunahme von Neoplasmen ergeben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Siliciumdioxid-Hydrat
Vorverkleisterte Maisstärke
Eisen (III)-oxid und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachtel mit 14 Tabletten; 1 Blisterstreifen mit 14 Tabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern.
Faltschachtel mit 28 Tabletten; 2 Blisterstreifen zu je 14 Tabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern.
Faltschachtel mit 56 Tabletten; 4 Blisterstreifen zu je 14 Tabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern.
Faltschachtel mit 98 Tabletten; 7 Blisterstreifen zu je 14 Tabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern.
Faltschachtel mit 56 x1 Tabletten; 7 Blisterstreifen zu je 8 x 1 Tabletten in perforierten PVC/PVDC/Aluminium Blistern zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/06/369/001-005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 19. Januar 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 300 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil:

Jede Tablette enthält 65,8 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Pfirsichfarbene, bikonvexe, oval geformte Tablette mit Prägung, auf der einen Seite ein Herz und auf der anderen Seite die Zahl 2776.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der essenziellen Hypertonie.

Diese fixe Kombination ist indiziert bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Irbesartan oder Hydrochlorothiazid allein nicht ausreichend gesenkt werden konnte (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kann ein Mal täglich unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Eine individuelle Dosiseinstellung (Dosistitration) mit den Einzelsubstanzen (d.h. Irbesartan und Hydrochlorothiazid) ist zu empfehlen.

Wenn klinisch vertretbar, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Hydrochlorothiazid oder Irbesartan 150 mg allein nicht ausreichend eingestellt ist;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Irbesartan 300 mg oder Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg nicht ausreichend eingestellt ist.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg nicht ausreichend eingestellt ist.

Höhere Dosierungen als 300 mg Irbesartan/25 mg Hydrochlorothiazid ein Mal täglich werden nicht empfohlen.

Wenn erforderlich, kann Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS zusammen mit einem anderen blutdrucksenkenden Arzneimittel angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Eingeschränkte Nierenfunktion: Wegen seines Bestandteils Hydrochlorothiazid wird Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung

(Kreatininclearance < 30 ml/min) empfohlen. Bei diesen Patienten sind Schleifendiuretika vorzuziehen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einer Kreatininclearance ≥ 30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion nicht indiziert. Thiaziddiuretika sollten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht eingesetzt werden. Eine Dosisanpassung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ist bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten: Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS erforderlich.

Pädiatrische Patienten: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1) oder gegen andere Sulfonamid-Derivate (Hydrochlorothiazid ist ein Sulfonamid-Derivat)
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatininclearance < 30 ml/min)
- Therapieresistente Hypokaliämie, Hyperkalzämie
- Stark eingeschränkte Leberfunktion, biliäre Leberzirrhose und Cholestase

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypotonie - Patienten mit Volumenmangel: Die Anwendung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wurde in seltenen Fällen mit dem Auftreten einer symptomatischen Hypotonie bei Patienten mit Bluthochdruck ohne weitere Risikofaktoren für eine Hypotonie in Verbindung gebracht. Erwartungsgemäß kann eine symptomatische Hypotonie bei Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel durch hoch dosierte Diuretikabehandlung, salzarme Kost, Durchfall oder Erbrechen auftreten. Solche Zustände sollten vor Beginn einer Therapie mit Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ausgeglichen werden.

Nierenarterienstenose - Renovaskuläre Hypertonie: Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei Einzelniere, die mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko einer schweren Hypotonie und Niereninsuffizienz. Obwohl dies für Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht belegt ist, ist ein ähnlicher Effekt zu erwarten.

Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation: Wenn Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle des Serumkalium-, -kreatinin- und -harnsäurespiegels empfohlen. Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bei Patienten kurz nach Nierentransplantation vor. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance < 30 ml/min) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann bei Anwendung von Thiaziddiuretika eine Azotämie auftreten. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einer Kreatininclearance ≥ 30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Dennoch sollte diese fixe Kombination bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance ≥ 30 ml/min, aber < 60 ml/min) mit Vorsicht angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion: Thiaziddiuretika sollten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder fortgeschrittener Lebererkrankung nur mit Vorsicht angewendet werden, da

geringfügige Änderungen des Flüssigkeits- oder Elektrolytspiegels zu einem Coma hepaticum führen können. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine klinischen Erfahrungen mit Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vor.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie: Wie bei anderen Vasodilatoren ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie besondere Vorsicht angezeigt.

Primärer Aldosteronismus: Patienten mit primärem Aldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertensiva an, deren Wirkung auf der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht. Daher wird die Anwendung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht empfohlen.

Metabolische und endokrine Effekte: Eine Therapie mit Thiaziddiuretika kann zu einer Verschlechterung der Glukosetoleranz führen. Bei Diabetikern ist unter Umständen eine Anpassung der Insulindosis oder der Dosierung von oralen Antidiabetika erforderlich. Unter einer Therapie mit Thiaziddiuretika kann ein latenter Diabetes mellitus manifest werden.

Eine Erhöhung des Cholesterin- oder Triglyceridspiegels wurde mit einer Thiaziddiuretika-Behandlung in Verbindung gebracht, wobei aber unter einer Dosis von 12,5 mg, wie in Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS enthalten, nur geringe oder keine derartigen Effekte berichtet wurden. Bei bestimmten Patienten kann unter Behandlung mit Thiaziddiuretika eine Hyperurikämie auftreten oder ein Gichtanfall ausgelöst werden.

Elektrolytstörungen: Wie bei allen Patienten unter Diuretikatherapie sollten in angemessenen Intervallen die Serumelektrolytspiegel bestimmt werden.

Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt (Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose) hervorrufen. Warnzeichen für eine Störung im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt sind Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie, Schläfrigkeit, Unruhe, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Muskelschwäche, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wie Übelkeit oder Erbrechen.

Obwohl sich unter Thiaziddiuretika eine Hypokaliämie entwickeln kann, kann die gleichzeitige Gabe von Irbesartan eine diuretikainduzierte Hypokaliämie reduzieren. Das Risiko einer Hypokaliämie ist am größten bei Patienten mit Leberzirrhose, Patienten unter forcierter Diurese, Patienten mit unzureichender oraler Elektrolytzufuhr und Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Corticosteroiden oder ACTH. Umgekehrt kann durch Irbesartan, eine Wirkkomponente von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, eine Hyperkaliämie auftreten, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus. Bei Risikopatienten wird eine entsprechende Überwachung der Serumkaliumspiegel empfohlen. Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate oder Salzersatzpräparate, die Kalium enthalten, sollten mit Vorsicht zusammen mit Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Es gibt keine Hinweise darauf, dass Irbesartan eine diuretikainduzierte Hyponatriämie verringert oder verhindert. Ein Chloridmangel ist im Allgemeinen leicht ausgeprägt und muss nicht behandelt werden. Thiaziddiuretika können die renale Kalziumausscheidung vermindern und vorübergehend zu einer leichten Erhöhung des Serumkalziumspiegels führen, auch wenn keine Störung des Kalziumstoffwechsels bekannt ist. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Zeichen für einen versteckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiaziddiuretika sollten vor einer Kontrolle der Funktion der Nebenschilddrüsen abgesetzt werden.

Thiaziddiuretika erhöhen die renale Ausscheidung von Magnesium. Dies kann eine Hypomagnesiämie hervorrufen.

Lithium: Die Kombination von Lithium und Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Dopingtest: Hydrochlorothiazid, das in diesem Arzneimittel enthalten ist, könnte bei einem Dopingtest zu einem positiven Analyseergebnis führen.

Allgemein: Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion vorwiegend von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängig ist (z. B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder vorbestehender Nierenkrankheit einschließlich einer Nierenarterienstenose), wurde eine Behandlung mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, die dieses System beeinflussen, mit akuter Hypotonie, Azotämie, Oligurie und selten mit einem akuten Nierenversagen in Zusammenhang gebracht. Wie bei jedem blutdrucksenkenden Arzneimittel könnte ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie oder ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Hydrochlorothiazid können bei Patienten mit und ohne anamnestisch bekannter Allergie oder Bronchialasthma auftreten, sind aber bei Patienten, bei denen dies in der Anamnese bekannt ist, eher wahrscheinlich.

Eine Verschlechterung oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematoses wurde unter Thiaziddiuretika berichtet.

Fälle von Photosensibilitätsreaktionen wurden nach Einnahme von Thiaziddiuretika berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn eine Photosensibilitätsreaktion während der Behandlung auftritt, wird empfohlen, die Behandlung zu beenden. Wenn eine weitere Einnahme des Diuretikums als notwendig erachtet wird, wird empfohlen, dem Sonnenlicht oder künstlicher UVA-Strahlung ausgesetzte Hautpartien zu schützen.

Schwangerschaft: Die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AII-RAs) sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem AII-RA nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wurde, sollte die Behandlung mit einem AII-RA sofort abgesetzt und, falls erforderlich, mit einer alternativen antihypertensiven Behandlung begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.6).

Lactose: Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Andere Antihypertonika: Der antihypertensive Effekt von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kann durch gleichzeitige Anwendung anderer blutdrucksenkender Mittel verstärkt werden. Irbesartan und Hydrochlorothiazid (in Dosierungen bis zu 300 mg Irbesartan/25 mg Hydrochlorothiazid) wurden problemlos mit anderen blutdrucksenkenden Mitteln, einschließlich Kalziumkanalblockern und Betablockern angewendet. Eine Vorbehandlung mit hohen Dosen von Diuretika kann bei Beginn der Therapie mit Irbesartan mit oder ohne Thiaziddiuretika zu Volumenmangel und zum Risiko eines Blutdruckabfalls führen, wenn der Volumenmangel nicht zuvor ausgeglichen wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Lithium: Ein reversibler Anstieg der Serumlithiumkonzentration und deren Toxizität wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium und Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern berichtet. Für Irbesartan wurden ähnliche Wirkungen bisher sehr selten berichtet. Außerdem wird die renale Lithiumclearance durch Thiaziddiuretika reduziert. Deshalb kann das Risiko einer Lithiumtoxizität durch Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS erhöht werden. Daher wird die Kombination von Lithium und Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn sich die Kombination als notwendig herausstellt, wird eine sorgfältige Kontrolle der Serumlithiumspiegel empfohlen.

Arzneimittel, die den Kaliumhaushalt beeinflussen: Der durch Hydrochlorothiazid hervorgerufene Kaliumverlust wird durch die kaliumsparende Wirkung von Irbesartan abgeschwächt. Es könnte jedoch erwartet werden, dass diese Wirkung von Hydrochlorothiazid auf das Serumkalium durch andere Arzneimittel, die mit Kaliumverlust und Hypokaliämie in Verbindung gebracht werden (z. B. andere kaliuretische Diuretika, Laxanzien, Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G-Natrium),

verstärkt wird. Umgekehrt kann laut Erfahrungen mit anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-System hemmen, die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, Salzersatzpräparaten, die Kalium enthalten, oder anderen Arzneimitteln, die eine Erhöhung des Serumkaliumspiegels verursachen können (z. B. Heparin-Natrium), zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Eine angemessene Überwachung des Serumkaliums bei Risikopatienten wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die durch Störungen im Serumkaliumhaushalt beeinflusst werden: Eine regelmäßige Kontrolle des Serumkaliums wird bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die durch Störungen im Serumkaliumhaushalt beeinflusst werden, empfohlen (z. B. Digitalisglykoside, Antiarrhythmika).

Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel: Wenn Angiotensin-II-Antagonisten gleichzeitig mit nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln [d.h. selektiven COX-2 Hemmern, Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag) und nichtselektiven NSAIDs] angewendet werden, kann eine Minderung der antihypertensiven Wirkung auftreten.

Wie bei ACE Hemmern kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Antagonisten und NSAIDs zu einem erhöhten Risiko einer sich verschlechternden Nierenfunktion, einschließlich akuten Nierenversagens und zu einem Anstieg des Serumkaliums besonders bei Patienten mit bereits bestehender stark eingeschränkter Nierenfunktion führen. Die gleichzeitige Anwendung sollte, besonders bei älteren Patienten, mit Vorsicht erfolgen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen. Eine Überwachung der Nierenfunktion sollte zu Beginn und in regelmäßigen Abständen während der Begleittherapie in Betracht gezogen werden.

Weitere Angaben zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Irbesartan: In klinischen Studien wurde die Pharmakokinetik von Irbesartan nicht durch Hydrochlorothiazid beeinflusst. Irbesartan wird hauptsächlich durch CYP2C9 und in geringerem Maße durch Glukuronidierung metabolisiert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Irbesartan und Warfarin, einem Arzneimittel, das durch CYP2C9 metabolisiert wird, wurde keine signifikante pharmakokinetische oder pharmakodynamische Wechselwirkung beobachtet. Die Auswirkungen von CYP2C9-Induktoren wie Rifampicin auf die Pharmakokinetik von Irbesartan wurden nicht evaluiert. Die Pharmakokinetik von Digoxin wurde durch die gemeinsame Anwendung mit Irbesartan nicht verändert.

Weitere Angaben zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid: Bei gleichzeitiger Anwendung können die folgenden Interaktionen mit Thiaziddiuretika auftreten:

Alkohol: Orthostatische Hypotonie kann verstärkt werden;

Antidiabetika (orale Antidiabetika und Insulin): Eine Dosisanpassung von Antidiabetika kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4);

Cholestyramin- und Colestipol-Harze: Bei gleichzeitiger Anwendung von Anionenaustauscherharzen kann die Resorption von Hydrochlorothiazid beeinträchtigt sein;

Corticosteroide, ACTH: Elektrolytverlust, insbesondere Hypokaliämie, kann verstärkt werden;

Digitalisglykoside: Eine thiazidinduzierte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie begünstigt das Auftreten digitalisinduzierter Herzrhythmusstörungen (siehe Abschnitt 4.4);

Nichtsteroidale Antiphlogistika: Bei einigen Patienten kann der diuretische, natriuretische und blutdrucksenkende Effekt von Thiaziddiuretika durch nichtsteroidale Antiphlogistika reduziert werden;

Sympathomimetika (z. B. Noradrenalin): Die Wirkung von Sympathomimetika kann vermindert werden; dies ist jedoch nicht genügend ausgeprägt, um ihre Anwendung auszuschließen;

Muskelrelaxanzen, nicht depolarisierend (z. B. Tubocurarin): Die Wirkung von nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzen kann durch Hydrochlorothiazid verstärkt werden;

Arzneimittel gegen Gicht: Eine Dosisanpassung von Arzneimitteln gegen Gicht kann notwendig sein, da Hydrochlorothiazid zu einem Anstieg der Harnsäure im Serum führen kann. Eine Dosiserhöhung von Probenecid oder Sulfinpyrazon kann notwendig werden. Die gleichzeitige Anwendung von Thiaziddiuretika kann zu einer erhöhten Inzidenz von Hypersensitivitätsreaktionen auf Allopurinol führen;

Kalziumsalze: Auf Grund einer verminderten Ausscheidung können Thiaziddiuretika zu einem Anstieg der Serumkalziumkonzentration führen. Falls eine Verschreibung von Kalziumergänzungspräparaten oder kalziumsparenden Arzneimitteln (z. B. eine Vitamin D-Behandlung) notwendig ist, sollten die Serumkalziumkonzentration kontrolliert und die Kalziumdosis entsprechend angepasst werden;

Andere Wechselwirkungen: Der hyperglykämische Effekt von Betablockern und Diazoxid kann durch Thiazide verstärkt werden. Anticholinerge Substanzen (z. B. Atropin, Biperiden) können durch eine Verringerung der gastrointestinalen Motilität und eine Verlangsamung der Magenentleerung die Bioverfügbarkeit von Thiaziddiuretika erhöhen. Thiazide können das Risiko von Nebenwirkungen auf Amantadin erhöhen. Thiazide können die renale Ausscheidung von zytotoxischen Arzneimitteln (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat) verringern und deren myelosuppressive Wirkung verstärken.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Die Anwendung von Angiotensin-II Antagonisten (AII-RAs) wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von AII-RAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters ist kontraindiziert (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer im ersten Schwangerschaftstrimester ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Obwohl keine epidemiologischen Daten über das Risiko mit AII-RAs vorliegen, kann ein ähnliches Risiko auch für diese Arzneimittel-Klasse nicht ausgeschlossen werden. Außer wenn die Fortsetzung der Behandlung mit einem AII-RA als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wurde, sollte die Behandlung mit einem AII-RA sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden.

Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem AII-RA während des zweiten und dritten Trimesters fötotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädel-Ossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Sollte es ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester zu einer Exposition mit AII-RAs gekommen sein, werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter AII-RAs eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Thiaziddiuretika passieren die Plazentaschranke und sind im Nabelschnurblut nachweisbar. Sie können zu einer erniedrigten Durchblutung der Plazenta, zu Elektrolytstörungen beim Fötus und möglicherweise auch zu anderen Reaktionen führen, die bei Erwachsenen auftraten. Fälle von Thrombozytopenie bei Neugeborenen sowie Gelbsucht bei Fötus oder Neugeborenen wurden im Zusammenhang mit einer Thiazidtherapie der Mutter berichtet. Da Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS Hydrochlorothiazid enthält, wird eine Anwendung während des ersten

Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen. Vor einer geplanten Schwangerschaft sollte auf eine geeignete alternative Behandlung umgestellt werden.

Stillzeit:

Da keinerlei Information über die Anwendung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS während der Stillzeit vorhanden ist, wird die Anwendung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht empfohlen und es sollte eine alternative Behandlung vorgezogen werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil während der Stillzeit, insbesondere jedoch während der Stillzeit von Neugeborenen und Frühgeborenen, besitzt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Auf Grund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften ist es jedoch unwahrscheinlich, dass Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS diese Fähigkeit beeinflusst. Beim Bedienen von Kraftfahrzeugen oder Maschinen sollte beachtet werden, dass während der Behandlung eines hohen Blutdrucks gelegentlich Schwindel oder Schläfrigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Irbesartan/Hydrochlorothiazid Kombination:

In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die aus Spontanmeldungen stammen und die in Placebo-kontrollierten Studien mit 898 hypertensiven Patienten, die verschiedene Dosen erhielten (Dosierungsbereich: 37,5 mg/6,25 mg bis 300 mg/25 mg Irbesartan/ Hydrochlorothiazid), beobachtet wurden.

Die Häufigkeit der nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen ist nach folgenden Kriterien definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Nebenwirkungen in Placebo-kontrollierten Studien und Spontanmeldungen*

<i>Untersuchungen:</i>	Häufig:	Anstiege von Blut-Harnstoff-Stickstoff (blood urea nitrogen = BUN), Kreatinin und Kreatinkinase
	Gelegentlich:	Verringerung von Serumkalium und -natrium
<i>Herzerkrankungen:</i>	Gelegentlich:	Synkope, niedriger Blutdruck, Tachykardie, Ödeme
<i>Erkrankungen des Nervensystems:</i>	Häufig:	Schwindel
	Gelegentlich:	Orthostatischer Schwindel
	Unbekannt:	Kopfschmerzen
<i>Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths:</i>	Unbekannt:	Tinnitus
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:</i>	Unbekannt:	Husten
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i>	Häufig:	Übelkeit/Erbrechen
	Gelegentlich:	Durchfall
	Unbekannt:	Verdauungsstörung, Geschmacksstörung
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege:</i>	Häufig:	Abnormales Wasserlassen
	Unbekannt:	Eingeschränkte Nierenfunktion einschließlich vereinzelter Fälle von Nierenversagen bei Risikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Skelettmuskulatur-,</i>	Gelegentlich:	Schwellung der Extremitäten

<i>Bindegewebserkrankungen:</i>	Unbekannt:	Arthralgie, Myalgie
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</i>	Unbekannt:	Hyperkaliämie
<i>Gefäßerkrankungen:</i>	Gelegentlich:	Hitzegefühl/Hautrötungen
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort:</i>	Häufig:	Müdigkeit
<i>Erkrankungen des Immunsystems:</i>	Unbekannt:	Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen wie Angioödem, Ausschlag, Urtikaria
<i>Leber- und Gallenerkrankungen:</i>	Unbekannt:	Hepatitis, abnormale Leberfunktion
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:</i>	Gelegentlich:	Sexuelle Dysfunktion, Änderungen der Libido

* Die Häufigkeit für Nebenwirkungen, die aus Spontameldungen bekannt wurden, wird als "Unbekannt" beschrieben.

Zusätzliche Informationen zu den Einzelkomponenten: Zusätzlich zu den oben aufgeführten Nebenwirkungen für das Kombinationsarzneimittel können andere Nebenwirkungen, die bereits bei einer der Einzelkomponenten berichtet wurden, auch als Nebenwirkungen bei Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS auftreten. Die unten angeführten Tabellen 2 und 3 beschreiben die Nebenwirkungen, die mit den einzelnen Bestandteilen von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS berichtet wurden.

Tabelle 2: Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von **Irbesartan allein** berichtet wurden

<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort</i>	Gelegentlich:	Brustschmerzen
---	---------------	----------------

Tabelle 3: Nebenwirkungen (ungeachtet ihres Zusammenhangs mit dem Arzneimittel) die bei der Anwendung von **Hydrochlorothiazid allein** berichtet wurden

<i>Untersuchungen:</i>	Unbekannt:	Elektrolytstörungen (einschließlich Hypokaliämie und Hyponatriämie, siehe Abschnitt 4.4), Hyperurikämie, Glukosurie, Hyperglykämie, Anstieg von Cholesterin und Triglyceride
<i>Herzerkrankungen:</i>	Unbekannt:	Herzrhythmusstörungen
<i>Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems:</i>	Unbekannt:	aplastische Anämie, Knochenmarkdepression, Neutropenie/Agranulozytose, hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Unbekannt:	Vertigo, Parästhesie, Benommenheit, Unruhe
<i>Augenerkrankungen:</i>	Unbekannt:	vorübergehendes verschwommenes Sehen, Xanthopsie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:</i>	Unbekannt:	Atembeschwerden (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem)
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i>	Unbekannt:	Pankreatitis, Anorexie, Durchfall, Verstopfung, Magenverstimmung, Sialadenitis, Appetitlosigkeit
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege:</i>	Unbekannt:	Interstitielle Nephritis, Nierenfunktionsstörung

<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</i>	Unbekannt:	anaphylaktische Reaktionen, toxische epidermale Nekrolyse, nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis), kutane Lupus erythematodes-ähnliche Reaktionen, Reaktivierung von kutanem Lupus erythematodes, Photosensibilitätsreaktionen, Ausschlag, Urtikaria
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:</i>	Unbekannt:	Schwäche, Muskelkrämpfe
<i>Gefäßerkrankungen:</i>	Unbekannt:	lageabhängige Hypotonie
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort:</i>	Unbekannt:	Fieber
<i>Leber- und Gallenerkrankungen:</i>	Unbekannt:	Gelbsucht (intrahepatischer cholestatischer Ikterus)
<i>Psychiatrische Erkrankungen:</i>	Unbekannt:	Depression, Schlafstörungen

Die dosisabhängigen Nebenwirkungen des Hydrochlorothiazids (insbesondere Elektrolytstörungen) können sich durch Dosissteigerung von Hydrochlorothiazid verstärken.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifischen Informationen zur Behandlung einer Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-Überdosierung. Der Patient sollte sorgfältig überwacht werden und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Die Behandlung richtet sich danach, wie viel Zeit seit der Einnahme verstrichen ist, und nach der Schwere der Symptome. Empfohlen werden u.a. das Herbeiführen von Erbrechen und/oder eine Magenspülung. Die Anwendung von Aktivkohle kann bei der Behandlung einer Überdosierung von Nutzen sein. Serumelektrolyte und -kreatinin sollten häufig kontrolliert werden. Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht und rasch eine Salz- und Volumensubstitution gegeben werden.

Die wahrscheinlichsten Symptome einer Irbesartan-Überdosierung sind vermutlich Hypotonie und Tachykardie; ebenso könnte eine Bradykardie auftreten.

Eine Überdosierung von Hydrochlorothiazid ist verbunden mit Elektrolytverlust (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie) und Dehydrierung infolge exzessiver Diurese. Die häufigsten Anzeichen und Symptome für eine Überdosierung sind Übelkeit und Schläfrigkeit. Hypokaliämie kann bei gleichzeitiger Anwendung von Digitalisglykosiden oder bestimmten Antiarrhythmika zu Muskelkrämpfen und/oder einer Verstärkung von Herzrhythmusstörungen führen.

Irbesartan ist nicht hämodialysierbar. Es ist nicht bekannt, in welchem Ausmaß Hydrochlorothiazid durch Hämodialyse entfernt werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II -Antagonisten, Kombinationen
ATC-Code: C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ist eine Kombination aus einem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Irbesartan, und einem Thiazididiuretikum, Hydrochlorothiazid. Die

Kombination dieser beiden Komponenten zeigt einen additiven antihypertensiven Effekt, d.h. die Kombination senkt den Blutdruck in stärkerem Maße als jede der beiden Komponenten allein.

Irbesartan ist ein potenter, oral wirksamer, selektiver Angiotensin-II-Rezeptorantagonist (Subtyp AT_1). Es blockiert erwartungsgemäß alle Wirkungen von Angiotensin II, die über den AT_1 -Rezeptor vermittelt werden, unabhängig vom Ursprung oder Syntheseweg von Angiotensin II. Der selektive Antagonismus des Angiotensin-II (AT_1)-Rezeptors führt zum Anstieg des Plasmarenin- und des Angiotensin-II-Spiegels sowie zum Abfall der Plasmaaldosteronkonzentration. Die Serumkaliumkonzentration wird durch Irbesartan allein im empfohlenen Dosisbereich bei Patienten ohne Risiko für eine Elektrolytstörung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) nicht signifikant beeinflusst. Irbesartan inhibiert nicht das ACE (Kininase II), ein Enzym, das Angiotensin II bildet und Bradykinin zu inaktiven Metaboliten abbaut. Die Wirksamkeit von Irbesartan ist nicht abhängig von einer Stoffwechselaktivierung.

Hydrochlorothiazid ist ein Thiaziddiuretikum. Der antihypertensive Wirkmechanismus von Thiaziddiuretika ist nicht vollständig bekannt. Thiaziddiuretika beeinflussen die Elektrolyt-Reabsorption in den Nierentubuli, wobei sie die Natrium- und Chloridausscheidung in ungefähr gleichem Maße erhöhen. Die diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid reduziert das Plasmavolumen, erhöht die Plasmareninaktivität und die Aldosteronsekretion und infolgedessen den renalen Kalium- und Bikarbonatverlust und senkt den Serumkaliumspiegel. Vermutlich durch die Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems kann eine gleichzeitige Anwendung von Irbesartan dem Kaliumverlust, der mit diesen Diuretika in Zusammenhang steht, entgegenwirken. Mit Hydrochlorothiazid setzt die Diurese innerhalb von 2 Stunden ein und hält ungefähr 6 bis 12 Stunden an, wobei die maximale Wirkung nach 4 Stunden erreicht ist.

Die Kombination von Hydrochlorothiazid und Irbesartan führt über den gesamten therapeutischen Dosisbereich zu einer additiven dosisabhängigen Blutdrucksenkung. Die zusätzliche Anwendung von 12,5 mg Hydrochlorothiazid zu ein Mal täglich 300 mg Irbesartan bei Patienten, deren Blutdruck mit 300 mg Irbesartan allein nicht ausreichend gesenkt werden konnte, führte nach Bereinigung um den Placebo-Effekt bei minimalem Blutspiegel (24 Stunden nach Anwendung der letzten Dosis) zu einer weiteren Senkung des diastolischen Blutdrucks um 6,1 mmHg. Die Kombination von 300 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid führte zu einer gesamten systolischen/diastolischen Blutdrucksenkung von bis zu 13,6/11,5 mmHg nach Bereinigung um den Placebo-Effekt.

Ein begrenzter Umfang an klinischen Daten (7 von 22 Patienten) weist darauf hin, dass Patienten, deren Blutdruck mit der 300 mg/12,5 mg Kombination nicht ausreichend eingestellt ist, ansprechen können, wenn die Dosis auf 300 mg/25 mg erhöht wird. Bei diesen Patienten wurde sowohl für den systolischen Blutdruck (SBD) als auch den diastolischen Blutdruck (DBD) eine zusätzliche blutdrucksenkende Wirkung beobachtet (systolisch um 13,3 mmHg, diastolisch um 8,3 mmHg).

Die ein Mal tägliche Anwendung von 150 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid führte bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie nach Bereinigung um den Placebo-Effekt bei minimalem Blutspiegel 24 Stunden nach Anwendung der letzten Dosis zu einer durchschnittlichen Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks von 12,9/6,9 mmHg. Die maximale Wirkung trat nach 3-6 Stunden ein. Ambulante Blutdruckmessungen ergaben, dass die kombinierte Anwendung von 150 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid ein Mal täglich zu einer konsistenten Blutdrucksenkung über 24 Stunden mit einer durchschnittlichen Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks um 15,8/10,0 mmHg über 24 Stunden nach Bereinigung um den Placebo-Effekt führt. Der bei ambulanter Blutdruckkontrolle beobachtete Quotient der Wirkung bei minimalem und maximalem Blutspiegel („trough-to-peak“-Wert) von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg betrug 100%. Der beim niedergelassenen Arzt mit Hilfe einer Blutdruckmanschette gemessene "trough-to-peak"-Effekt von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg bzw. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg betrug 68% bzw. 76%. Bei Untersuchung der 24 Stunden-Wirkung zeigte sich keine übermäßige Blutdrucksenkung zum Zeitpunkt der maximalen Wirkung, was für eine sichere und wirksame Blutdrucksenkung über das gesamte Dosierungsintervall bei ein Mal täglicher Anwendung spricht.

Bei Patienten, deren Blutdruck mit 25 mg Hydrochlorothiazid allein nicht ausreichend gesenkt werden konnte, führte die zusätzliche Anwendung von Irbesartan zu einer weiteren durchschnittlichen Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks um 11,1/7,2 mmHg nach Bereinigung um den Placebo-Effekt.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Irbesartan in Kombination mit Hydrochlorothiazid ist nach der ersten Dosis feststellbar und ist innerhalb von 1-2 Wochen deutlich nachweisbar, wobei die maximale Wirkung nach 6 - 8 Wochen erreicht ist. In Langzeitstudien hielt die Wirkung von Irbesartan/Hydrochlorothiazid über ein Jahr an. Obwohl dies mit Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht spezifisch untersucht wurde, wurde ein „Rebound-Hochdruck“ weder mit Irbesartan noch mit Hydrochlorothiazid beobachtet.

Der Effekt der Kombination von Irbesartan und Hydrochlorothiazid auf die Morbidität und Mortalität wurde nicht untersucht. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass eine Langzeitbehandlung mit Hydrochlorothiazid das Risiko der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität senkt.

Die Wirksamkeit von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird durch Alter oder Geschlecht nicht beeinflusst. Wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, kommt es bei Menschen mit dunkler Hautfarbe unter Irbesartan-Monotherapie zu einer geringeren Senkung des Blutdrucks. Wenn Irbesartan in Kombination mit einer niedrigen Dosis Hydrochlorothiazid (z. B. 12,5 mg täglich) angewendet wird, ist der antihypertensive Effekt bei Patienten mit dunkler und heller Hautfarbe vergleichbar.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS als Initialtherapie bei schwerer Hypertonie [definiert als diastolischer Blutdruck im Sitzen (SeDBD) ≥ 110 mmHg] wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, parallel-armigen Studie mit aktiver Vergleichssubstanz über einen Zeitraum von 8 Wochen untersucht. Insgesamt 697 Patienten wurden im Verhältnis 2:1 entweder auf Irbesartan/Hydrochlorothiazid (150 mg/12,5 mg) oder auf Irbesartan (150 mg) randomisiert. Nach einer Woche wurden die Dosen erhöht (ohne die Reaktion auf die niedrige Dosis zu bestimmen) auf Irbesartan/Hydrochlorothiazid 300 mg/25 mg bzw. Irbesartan 300 mg.

58% der Studienteilnehmer waren männlich, das Durchschnittsalter betrug 52,5 Jahre, 13% der Patienten waren 65 Jahre oder älter und nur 2% der Patienten waren 75 Jahre oder älter. 12% der Patienten waren Diabetiker, 34% hatten eine Hyperlipidämie, und die häufigste kardiovaskuläre Begleiterkrankung war stabile Angina pectoris bei 3,5% der Patienten.

Das primäre Studienziel war der Vergleich der Anteile an Patienten, deren diastolischer Blutdruck in Woche 5 der Behandlung ausreichend kontrolliert war (SeDBD < 90 mmHg). 47,2% der Patienten, die die Kombination erhielten, erreichten den Zielblutdruck (SeDBD zum Zeitpunkt des minimalen Blutspiegels < 90 mmHg) verglichen mit 33,2% der Patienten, die nur Irbesartan erhielten ($p = 0,0005$). Der durchschnittliche Blutdruck am Anfang der Studie betrug etwa 172/113 mmHg in beiden Behandlungsarmen. Die durchschnittliche Senkung des Blutdruckes (SeSBD/SeDBD) in der Woche 5 betrug 30,8/24,0 mmHg in der Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Gruppe und 21,1/19,3 mmHg in der Irbesartan-Gruppe ($p < 0,0001$).

Spektrum und Häufigkeit von Nebenwirkungen waren bei den Patienten, die mit der Kombination behandelt wurden, ähnlich dem Nebenwirkungsprofil bei Patienten unter Monotherapie. Während der 8-wöchigen Behandlungszeit wurden in keiner Behandlungsgruppe Synkopen beobachtet. Als Nebenwirkungen wurden bei 0,6% (Kombination) bzw. 0% der Patienten (Monotherapie) Hypotonie und bei 2,8% (Kombination) bzw. 3,1% der Patienten (Monotherapie) Schwindel beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die gleichzeitige Anwendung von Hydrochlorothiazid und Irbesartan hat keinen Effekt auf die Pharmakokinetik der Einzelwirkstoffe.

Irbesartan und Hydrochlorothiazid sind oral wirksame Substanzen und benötigen für ihre Wirkung keine Biotransformation. Nach oraler Anwendung von Irbesartan Hydrochlorothiazid BMS beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Irbesartan 60-80% bzw. von Hydrochlorothiazid 50-80%. Gleichzeitige Nahrungseinnahme beeinflusst die Bioverfügbarkeit von Irbesartan Hydrochlorothiazid BMS nicht. Die maximale Plasmakonzentration von Irbesartan ist 1,5-2 Stunden nach oraler Anwendung erreicht, die von Hydrochlorothiazid nach 1-2,5 Stunden.

Die Plasmaeiweißbindung von Irbesartan beträgt etwa 96%, und die Bindung an die zellulären Blutbestandteile ist minimal. Das Verteilungsvolumen von Irbesartan beträgt 53-93 Liter. Hydrochlorothiazid ist zu 68% an Plasmaproteine gebunden und das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 0,83-1,14 l/kg.

Irbesartan zeigt im Dosisbereich von 10-600 mg eine lineare und dosisproportionale Pharmakokinetik. Ein unterproportionaler Anstieg der Resorption nach oraler Anwendung wurde bei Dosen über 600 mg beobachtet; der zu Grunde liegende Mechanismus ist unbekannt. Die Gesamtkörperclearance und die renale Clearance beträgt 157-176 bzw. 3,0-3,5 ml/min. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Irbesartan beträgt 11-15 Stunden. Die Steady-State-Plasmakonzentration wird 3 Tage nach Beginn eines Dosierungsschemas mit ein Mal täglicher Anwendung erreicht. Nach wiederholter ein Mal täglicher Anwendung wird nur eine geringe Akkumulation von Irbesartan (< 20%) beobachtet. In einer Studie wurden bei weiblichen Patienten mit Bluthochdruck etwas höhere Plasmakonzentrationen von Irbesartan beobachtet. Es bestand jedoch kein Unterschied in der Halbwertszeit und Akkumulation von Irbesartan. Bei weiblichen Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Ebenso waren bei älteren Probanden (≥ 65 Jahre) die AUC- und C_{max} -Werte etwas höher als bei jungen Probanden (18-40 Jahre). Die terminale Halbwertszeit war jedoch nicht wesentlich verändert. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die durchschnittliche Plasmahalbwertszeit von Hydrochlorothiazid beträgt 5-15 Stunden.

Nach oraler oder intravenöser Anwendung von ^{14}C -Irbesartan gehen 80-85% der Radioaktivität im Plasma auf unverändertes Irbesartan zurück. Irbesartan wird durch die Leber mittels Glukuronidkonjugation und Oxidation metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist Irbesartanglukuronid (ungefähr 6%). *In vitro*-Studien zeigen, dass Irbesartan in erster Linie durch das Cytochrom P450-Enzym CYP2C9 oxidiert wird; der Effekt von Isoenzym CYP3A4 ist vernachlässigbar. Irbesartan und seine Metaboliten werden sowohl über die Galle als auch über die Nieren ausgeschieden. Nach oraler und nach intravenöser Anwendung von ^{14}C -Irbesartan werden etwa 20% der Radioaktivität im Urin, der Rest in den Faeces wiedergefunden. Weniger als 2% der angewendeten Dosis werden als unverändertes Irbesartan im Urin ausgeschieden. Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert, sondern rasch renal eliminiert. Mindestens 61% der oralen Dosis werden innerhalb von 24 Stunden unverändert ausgeschieden. Hydrochlorothiazid passiert die Plazentaschranke, jedoch nicht die Blut-Hirn-Schranke, und wird in die Muttermilch ausgeschieden.

Eingeschränkte Nierenfunktion: Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Patienten unter Hämodialyse ist die Pharmakokinetik von Irbesartan nicht wesentlich verändert. Irbesartan ist nicht hämodialysierbar. Es wird berichtet, dass die Eliminationshalbwertszeit von Hydrochlorothiazid bei Patienten mit einer Kreatininclearance < 20 ml/min auf 21 Stunden ansteigt.

Eingeschränkte Leberfunktion: Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberzirrhose ist die Pharmakokinetik von Irbesartan nicht wesentlich verändert. Studien bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen wurden nicht durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Irbesartan/Hydrochlorothiazid: Die potenzielle Toxizität der Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Kombination nach oraler Verabreichung wurde bei Ratten und Makaken in bis zu 6 Monate dauernden Studien untersucht. Es ergaben sich keine toxikologischen Befunde, die für den therapeutischen Einsatz beim Menschen relevant sind.

Die folgenden Veränderungen, die bei Ratten und Makaken, die eine Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Kombination von 10/10 bzw. 90/90 mg/kg/Tag erhielten, beobachtet wurden, wurden auch mit einem

der beiden Arzneimittel allein beobachtet und/oder waren Folge der Blutdrucksenkung (es wurden keine signifikanten toxikologischen Interaktionen beobachtet):

- Nierenveränderungen, charakterisiert durch einen leichten Anstieg von Serumharnstoff und -kreatinin, und Hyperplasie/Hypertrophie des juxtaglomerulären Apparates als direkte Folge der Wechselwirkung von Irbesartan mit dem Renin-Angiotensin-System;
- eine leichte Verringerung der Erythrozytenparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit);
- Verfärbung des Magens, Ulzera und fokale Nekrosen der Magenschleimhaut wurden bei einigen Ratten in einer 6-Monats-Toxizitätsstudie mit Irbesartan 90 mg/kg/Tag, Hydrochlorothiazid 90 mg/kg/Tag und Irbesartan/Hydrochlorothiazid 10/10 mg/kg/Tag beobachtet. Diese Läsionen wurden nicht bei Makaken beobachtet;
- Verringerungen des Serumkaliumspiegels durch Hydrochlorothiazid, die teilweise verhindert wurden, wenn Hydrochlorothiazid in Kombination mit Irbesartan verabreicht wurde.

Die meisten der oben genannten Effekte scheinen auf der pharmakologischen Aktivität von Irbesartan zu beruhen (Blockade der Angiotensin-II-induzierten Hemmung der Reninfreisetzung mit Stimulation der Renin-produzierenden Zellen) und treten auch mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern auf. Diese Befunde scheinen für den Einsatz therapeutischer Dosen von Irbesartan/Hydrochlorothiazid beim Menschen nicht relevant zu sein.

Bei Ratten wurden nach kombinierter Gabe von Irbesartan und Hydrochlorothiazid in für das Muttertier toxischen Dosierungen keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Die Wirkungen der Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Kombination auf die Fertilität wurden in Tierversuchen nicht untersucht, da es weder bei Tieren noch bei Menschen Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität mit Irbesartan oder Hydrochlorothiazid allein gibt. Eine Beeinträchtigung der Fertilitätsparameter wurde jedoch im Tierversuch mit einem anderen Angiotensin-II-Antagonisten allein beobachtet. Dies wurde auch mit niedrigeren Dosen dieses anderen Angiotensin-II-Antagonisten in Kombination mit Hydrochlorothiazid beobachtet.

Es gab keine Hinweise auf eine mutagene oder klastogene Wirkung der Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Kombination. Das kanzerogene Potenzial von Irbesartan und Hydrochlorothiazid in Kombination wurde in Tierversuchen nicht untersucht.

Irbesartan: Bei klinisch relevanten Dosen gibt es keine Hinweise auf eine anomale systemische Toxizität oder Toxizität am Zielorgan. In präklinischen Sicherheitsstudien verursachten hohe Dosen von Irbesartan (≥ 250 mg/kg/Tag bei Ratten und ≥ 100 mg/kg/Tag bei Makaken) eine Reduzierung der roten Blutzellparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit). Bei sehr hohen Dosen (≥ 500 mg/kg/Tag) verursachte Irbesartan bei Ratten und Makaken degenerative Veränderungen der Nieren (wie interstitielle Nephritis, tubuläre Hyperplasie, Basophilie der Tubuli, erhöhte Serumkonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin); dies ist vermutlich die Folge des blutdrucksenkenden Effektes des Arzneimittels, welcher zu einer verminderten renalen Perfusion führt. Außerdem verursachte Irbesartan eine Hyperplasie/Hypertrophie der juxtaglomerulären Zellen (bei Ratten bei ≥ 90 mg/kg/Tag, bei Makaken bei ≥ 10 mg/kg/Tag). Es wurde angenommen, dass alle diese Veränderungen auf die pharmakologischen Wirkungen von Irbesartan zurückzuführen waren. Im therapeutischen Dosisbereich von Irbesartan beim Menschen scheint die Hyperplasie/Hypertrophie der renalen juxtaglomerulären Zellen nicht relevant zu sein.

Es gibt keine Hinweise auf eine mutagene, klastogene oder kanzerogene Wirkung.

Untersuchungen bei Tieren mit Irbesartan zeigten reversible toxische Wirkungen (Vergrößerung des Nierenbeckens, Hydroureter oder subkutane Ödeme) bei Föten von Ratten, die sich nach der Geburt zurückbildeten. Bei Kaninchen wurden nach Dosen, die zu einer deutlichen Toxizität beim Muttertier, einschließlich Tod, führten, Aborte und Resorption in der Frühphase festgestellt. Bei Ratten und Kaninchen wurde keine teratogene Wirkung beobachtet.

Hydrochlorothiazid: Obwohl einige Versuchsmodelle den Verdacht auf eine genotoxische oder kanzerogene Wirkung ergeben haben, haben umfassende Erfahrungen beim Menschen keinen Zusammenhang zwischen der Anwendung dieser Substanz und einer Zunahme von Neoplasmen ergeben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Siliciumdioxid-Hydrat
Vorverkleisterte Maisstärke
Eisen (III)-oxid und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachtel mit 14 Tabletten; 1 Blisterstreifen mit 14 Tabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern.
Faltschachtel mit 28 Tabletten; 2 Blisterstreifen zu je 14 Tabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern.
Faltschachtel mit 56 Tabletten; 4 Blisterstreifen zu je 14 Tabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern.
Faltschachtel mit 98 Tabletten; 7 Blisterstreifen zu je 14 Tabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern.
Faltschachtel mit 56 x1 Tabletten; 7 Blisterstreifen zu je 8 x 1 Tabletten in perforierten PVC/PVDC/Aluminium Blistern zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/06/369/006-010

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 19. Januar 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 150 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil:

Jede Filmtablette enthält 38,5 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Pfirsichfarbene, bikonvexe, oval geformte Tablette mit Prägung, auf der einen Seite ein Herz und auf der anderen Seite die Zahl 2875.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der essenziellen Hypertonie.

Diese fixe Kombination ist indiziert bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Irbesartan oder Hydrochlorothiazid allein nicht ausreichend gesenkt werden konnte (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kann ein Mal täglich unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Eine individuelle Dosiseinstellung (Dosistitration) mit den Einzelsubstanzen (d.h. Irbesartan und Hydrochlorothiazid) ist zu empfehlen.

Wenn klinisch vertretbar, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Hydrochlorothiazid oder Irbesartan 150 mg allein nicht ausreichend eingestellt ist;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Irbesartan 300 mg oder Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg nicht ausreichend eingestellt ist.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg nicht ausreichend eingestellt ist.

Höhere Dosierungen als 300 mg Irbesartan/25 mg Hydrochlorothiazid ein Mal täglich werden nicht empfohlen.

Wenn erforderlich, kann Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS zusammen mit einem anderen blutdrucksenkenden Arzneimittel angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Eingeschränkte Nierenfunktion: Wegen seines Bestandteils Hydrochlorothiazid wird Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung

(Kreatininclearance < 30 ml/min) empfohlen. Bei diesen Patienten sind Schleifendiuretika vorzuziehen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einer Kreatininclearance ≥ 30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion nicht indiziert. Thiaziddiuretika sollten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht eingesetzt werden. Eine Dosisanpassung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ist bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten: Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS erforderlich.

Pädiatrische Patienten: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1) oder gegen andere Sulfonamid-Derivate (Hydrochlorothiazid ist ein Sulfonamid-Derivat)
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatininclearance < 30 ml/min)
- Therapieresistente Hypokaliämie, Hyperkalzämie
- Stark eingeschränkte Leberfunktion, biliäre Leberzirrhose und Cholestase

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypotonie - Patienten mit Volumenmangel: Die Anwendung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wurde in seltenen Fällen mit dem Auftreten einer symptomatischen Hypotonie bei Patienten mit Bluthochdruck ohne weitere Risikofaktoren für eine Hypotonie in Verbindung gebracht. Erwartungsgemäß kann eine symptomatische Hypotonie bei Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel durch hoch dosierte Diuretikabehandlung, salzarme Kost, Durchfall oder Erbrechen auftreten. Solche Zustände sollten vor Beginn einer Therapie mit Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ausgeglichen werden.

Nierenarterienstenose - Renovaskuläre Hypertonie: Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei Einzelniere, die mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko einer schweren Hypotonie und Niereninsuffizienz. Obwohl dies für Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht belegt ist, ist ein ähnlicher Effekt zu erwarten.

Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation: Wenn Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle des Serumkalium-, -kreatinin- und -harnsäurespiegels empfohlen. Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bei Patienten kurz nach Nierentransplantation vor. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance < 30 ml/min) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann bei Anwendung von Thiaziddiuretika eine Azotämie auftreten. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einer Kreatininclearance ≥ 30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Dennoch sollte diese fixe Kombination bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance ≥ 30 ml/min, aber < 60 ml/min) mit Vorsicht angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion: Thiaziddiuretika sollten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder fortgeschrittener Lebererkrankung nur mit Vorsicht angewendet werden, da

geringfügige Änderungen des Flüssigkeits- oder Elektrolytspiegels zu einem Coma hepaticum führen können. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine klinischen Erfahrungen mit Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vor.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie: Wie bei anderen Vasodilatoren ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie besondere Vorsicht angezeigt.

Primärer Aldosteronismus: Patienten mit primärem Aldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertensiva an, deren Wirkung auf der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht. Daher wird die Anwendung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht empfohlen.

Metabolische und endokrine Effekte: Eine Therapie mit Thiaziddiuretika kann zu einer Verschlechterung der Glukosetoleranz führen. Bei Diabetikern ist unter Umständen eine Anpassung der Insulindosis oder der Dosierung von oralen Antidiabetika erforderlich. Unter einer Therapie mit Thiaziddiuretika kann ein latenter Diabetes mellitus manifest werden.

Eine Erhöhung des Cholesterin- oder Triglyceridspiegels wurde mit einer Thiaziddiuretika-Behandlung in Verbindung gebracht, wobei aber unter einer Dosis von 12,5 mg, wie in Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS enthalten, nur geringe oder keine derartigen Effekte berichtet wurden. Bei bestimmten Patienten kann unter Behandlung mit Thiaziddiuretika eine Hyperurikämie auftreten oder ein Gichtanfall ausgelöst werden.

Elektrolytstörungen: Wie bei allen Patienten unter Diuretikatherapie sollten in angemessenen Intervallen die Serumelektrolytspiegel bestimmt werden.

Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt (Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose) hervorrufen. Warnzeichen für eine Störung im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt sind Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie, Schläfrigkeit, Unruhe, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Muskelschwäche, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wie Übelkeit oder Erbrechen.

Obwohl sich unter Thiaziddiuretika eine Hypokaliämie entwickeln kann, kann die gleichzeitige Gabe von Irbesartan eine diuretikainduzierte Hypokaliämie reduzieren. Das Risiko einer Hypokaliämie ist am größten bei Patienten mit Leberzirrhose, Patienten unter forcierter Diurese, Patienten mit unzureichender oraler Elektrolytzufuhr und Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Corticosteroiden oder ACTH. Umgekehrt kann durch Irbesartan, eine Wirkkomponente von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, eine Hyperkaliämie auftreten, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus. Bei Risikopatienten wird eine entsprechende Überwachung der Serumkaliumspiegel empfohlen. Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate oder Salzersatzpräparate, die Kalium enthalten, sollten mit Vorsicht zusammen mit Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Es gibt keine Hinweise darauf, dass Irbesartan eine diuretikainduzierte Hyponatriämie verringert oder verhindert. Ein Chloridmangel ist im Allgemeinen leicht ausgeprägt und muss nicht behandelt werden. Thiaziddiuretika können die renale Kalziumausscheidung vermindern und vorübergehend zu einer leichten Erhöhung des Serumkalziumspiegels führen, auch wenn keine Störung des Kalziumstoffwechsels bekannt ist. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Zeichen für einen versteckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiaziddiuretika sollten vor einer Kontrolle der Funktion der Nebenschilddrüsen abgesetzt werden.

Thiaziddiuretika erhöhen die renale Ausscheidung von Magnesium. Dies kann eine Hypomagnesiämie hervorrufen.

Lithium: Die Kombination von Lithium und Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Dopingtest: Hydrochlorothiazid, das in diesem Arzneimittel enthalten ist, könnte bei einem Dopingtest zu einem positiven Analyseergebnis führen.

Allgemein: Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion vorwiegend von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängig ist (z. B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder vorbestehender Nierenkrankheit einschließlich einer Nierenarterienstenose), wurde eine Behandlung mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, die dieses System beeinflussen, mit akuter Hypotonie, Azotämie, Oligurie und selten mit einem akuten Nierenversagen in Zusammenhang gebracht. Wie bei jedem blutdrucksenkenden Arzneimittel könnte ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie oder ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Hydrochlorothiazid können bei Patienten mit und ohne anamnestisch bekannter Allergie oder Bronchialasthma auftreten, sind aber bei Patienten, bei denen dies in der Anamnese bekannt ist, eher wahrscheinlich.

Eine Verschlechterung oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes wurde unter Thiaziddiuretika berichtet.

Fälle von Photosensibilitätsreaktionen wurden nach Einnahme von Thiaziddiuretika berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn eine Photosensibilitätsreaktion während der Behandlung auftritt, wird empfohlen, die Behandlung zu beenden. Wenn eine weitere Einnahme des Diuretikums als notwendig erachtet wird, wird empfohlen, dem Sonnenlicht oder künstlicher UVA-Strahlung ausgesetzte Hautpartien zu schützen.

Schwangerschaft: Die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AII-RAs) sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem AII-RA nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wurde, sollte die Behandlung mit einem AII-RA sofort abgesetzt und, falls erforderlich, mit einer alternativen antihypertensiven Behandlung begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.6).

Lactose: Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Andere Antihypertonika: Der antihypertensive Effekt von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kann durch gleichzeitige Anwendung anderer blutdrucksenkender Mittel verstärkt werden. Irbesartan und Hydrochlorothiazid (in Dosierungen bis zu 300 mg Irbesartan/25 mg Hydrochlorothiazid) wurden problemlos mit anderen blutdrucksenkenden Mitteln, einschließlich Kalziumkanalblockern und Betablockern angewendet. Eine Vorbehandlung mit hohen Dosen von Diuretika kann bei Beginn der Therapie mit Irbesartan mit oder ohne Thiaziddiuretika zu Volumenmangel und zum Risiko eines Blutdruckabfalls führen, wenn der Volumenmangel nicht zuvor ausgeglichen wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Lithium: Ein reversibler Anstieg der Serumlithiumkonzentration und deren Toxizität wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium und Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern berichtet. Für Irbesartan wurden ähnliche Wirkungen bisher sehr selten berichtet. Außerdem wird die renale Lithiumclearance durch Thiaziddiuretika reduziert. Deshalb kann das Risiko einer Lithiumtoxizität durch Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS erhöht werden. Daher wird die Kombination von Lithium und Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn sich die Kombination als notwendig herausstellt, wird eine sorgfältige Kontrolle der Serumlithiumspiegel empfohlen.

Arzneimittel, die den Kaliumhaushalt beeinflussen: Der durch Hydrochlorothiazid hervorgerufene Kaliumverlust wird durch die kaliumsparende Wirkung von Irbesartan abgeschwächt. Es könnte jedoch erwartet werden, dass diese Wirkung von Hydrochlorothiazid auf das Serumkalium durch andere Arzneimittel, die mit Kaliumverlust und Hypokaliämie in Verbindung gebracht werden (z. B. andere kaliuretische Diuretika, Laxanzien, Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G-Natrium),

verstärkt wird. Umgekehrt kann laut Erfahrungen mit anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-System hemmen, die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, Salzersatzpräparaten, die Kalium enthalten, oder anderen Arzneimitteln, die eine Erhöhung des Serumkaliumspiegels verursachen können (z. B. Heparin-Natrium), zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Eine angemessene Überwachung des Serumkaliums bei Risikopatienten wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die durch Störungen im Serumkaliumhaushalt beeinflusst werden: Eine regelmäßige Kontrolle des Serumkaliums wird bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die durch Störungen im Serumkaliumhaushalt beeinflusst werden, empfohlen (z. B. Digitalisglykoside, Antiarrhythmika).

Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel: Wenn Angiotensin-II-Antagonisten gleichzeitig mit nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln [d.h. selektiven COX-2 Hemmern, Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag) und nichtselektiven NSAIDs] angewendet werden, kann eine Minderung der antihypertensiven Wirkung auftreten.

Wie bei ACE Hemmern kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Antagonisten und NSAIDs zu einem erhöhten Risiko einer sich verschlechternden Nierenfunktion, einschließlich akuten Nierenversagens und zu einem Anstieg des Serumkaliums besonders bei Patienten mit bereits bestehender stark eingeschränkter Nierenfunktion führen. Die gleichzeitige Anwendung sollte, besonders bei älteren Patienten, mit Vorsicht erfolgen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen. Eine Überwachung der Nierenfunktion sollte zu Beginn und in regelmäßigen Abständen während der Begleittherapie in Betracht gezogen werden.

Weitere Angaben zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Irbesartan: In klinischen Studien wurde die Pharmakokinetik von Irbesartan nicht durch Hydrochlorothiazid beeinflusst. Irbesartan wird hauptsächlich durch CYP2C9 und in geringerem Maße durch Glukuronidierung metabolisiert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Irbesartan und Warfarin, einem Arzneimittel, das durch CYP2C9 metabolisiert wird, wurde keine signifikante pharmakokinetische oder pharmakodynamische Wechselwirkung beobachtet. Die Auswirkungen von CYP2C9-Induktoren wie Rifampicin auf die Pharmakokinetik von Irbesartan wurden nicht evaluiert. Die Pharmakokinetik von Digoxin wurde durch die gemeinsame Anwendung mit Irbesartan nicht verändert.

Weitere Angaben zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid: Bei gleichzeitiger Anwendung können die folgenden Interaktionen mit Thiaziddiuretika auftreten:

Alkohol: Orthostatische Hypotonie kann verstärkt werden;

Antidiabetika (orale Antidiabetika und Insulin): Eine Dosisanpassung von Antidiabetika kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4);

Cholestyramin- und Colestipol-Harze: Bei gleichzeitiger Anwendung von Anionenaustauscherharzen kann die Resorption von Hydrochlorothiazid beeinträchtigt sein;

Corticosteroide, ACTH: Elektrolytverlust, insbesondere Hypokaliämie, kann verstärkt werden;

Digitalisglykoside: Eine thiazidinduzierte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie begünstigt das Auftreten digitalisinduzierter Herzrhythmusstörungen (siehe Abschnitt 4.4);

Nichtsteroidale Antiphlogistika: Bei einigen Patienten kann der diuretische, natriuretische und blutdrucksenkende Effekt von Thiaziddiuretika durch nichtsteroidale Antiphlogistika reduziert werden;

Sympathomimetika (z. B. Noradrenalin): Die Wirkung von Sympathomimetika kann vermindert werden; dies ist jedoch nicht genügend ausgeprägt, um ihre Anwendung auszuschließen;

Muskelrelaxanzen, nicht depolarisierend (z. B. Tubocurarin): Die Wirkung von nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzen kann durch Hydrochlorothiazid verstärkt werden;

Arzneimittel gegen Gicht: Eine Dosisanpassung von Arzneimitteln gegen Gicht kann notwendig sein, da Hydrochlorothiazid zu einem Anstieg der Harnsäure im Serum führen kann. Eine Dosiserhöhung von Probenecid oder Sulfinpyrazon kann notwendig werden. Die gleichzeitige Anwendung von Thiaziddiuretika kann zu einer erhöhten Inzidenz von Hypersensitivitätsreaktionen auf Allopurinol führen;

Kalziumsalze: Auf Grund einer verminderten Ausscheidung können Thiaziddiuretika zu einem Anstieg der Serumkalziumkonzentration führen. Falls eine Verschreibung von Kalziumergänzungspräparaten oder kalziumsparenden Arzneimitteln (z. B. eine Vitamin D-Behandlung) notwendig ist, sollten die Serumkalziumkonzentration kontrolliert und die Kalziumdosis entsprechend angepasst werden;

Andere Wechselwirkungen: Der hyperglykämische Effekt von Betablockern und Diazoxid kann durch Thiazide verstärkt werden. Anticholinerge Substanzen (z. B. Atropin, Biperiden) können durch eine Verringerung der gastrointestinalen Motilität und eine Verlangsamung der Magenentleerung die Bioverfügbarkeit von Thiaziddiuretika erhöhen. Thiazide können das Risiko von Nebenwirkungen auf Amantadin erhöhen. Thiazide können die renale Ausscheidung von zytotoxischen Arzneimitteln (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat) verringern und deren myelosuppressive Wirkung verstärken.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Die Anwendung von Angiotensin-II Antagonisten (AII-RAs) wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von AII-RAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters ist kontraindiziert (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer im ersten Schwangerschaftstrimester ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Obwohl keine epidemiologischen Daten über das Risiko mit AII-RAs vorliegen, kann ein ähnliches Risiko auch für diese Arzneimittel-Klasse nicht ausgeschlossen werden. Außer wenn die Fortsetzung der Behandlung mit einem AII-RA als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wurde, sollte die Behandlung mit einem AII-RA sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden.

Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem AII-RA während des zweiten und dritten Trimesters fötotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädel-Ossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3). Sollte es ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester zu einer Exposition mit AII-RAs gekommen sein, werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter AII-RAs eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Thiaziddiuretika passieren die Plazentaschranke und sind im Nabelschnurblut nachweisbar. Sie können zu einer erniedrigten Durchblutung der Plazenta, zu Elektrolytstörungen beim Föten und möglicherweise auch zu anderen Reaktionen führen, die bei Erwachsenen auftraten. Fälle von Thrombozytopenie bei Neugeborenen sowie Gelbsucht bei Föten oder Neugeborenen wurden im Zusammenhang mit einer Thiazidtherapie der Mutter berichtet. Da Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS Hydrochlorothiazid enthält, wird eine Anwendung während des ersten

Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen. Vor einer geplanten Schwangerschaft sollte auf eine geeignete alternative Behandlung umgestellt werden.

Stillzeit:

Da keinerlei Information über die Anwendung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS während der Stillzeit vorhanden ist, wird die Anwendung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht empfohlen und es sollte eine alternative Behandlung vorgezogen werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil während der Stillzeit, insbesondere jedoch während der Stillzeit von Neugeborenen und Frühgeborenen, besitzt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Auf Grund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften ist es jedoch unwahrscheinlich, dass Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS diese Fähigkeit beeinflusst. Beim Bedienen von Kraftfahrzeugen oder Maschinen sollte beachtet werden, dass während der Behandlung eines hohen Blutdrucks gelegentlich Schwindel oder Schläfrigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Irbesartan/Hydrochlorothiazid Kombination:

In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die aus Spontanmeldungen stammen und die in Placebo-kontrollierten Studien mit 898 hypertensiven Patienten, die verschiedene Dosen erhielten (Dosierungsbereich: 37,5 mg/6,25 mg bis 300 mg/25 mg Irbesartan/ Hydrochlorothiazid), beobachtet wurden.

Die Häufigkeit der nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen ist nach folgenden Kriterien definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Nebenwirkungen in Placebo-kontrollierten Studien und Spontanmeldungen*

<i>Untersuchungen:</i>	Häufig:	Anstiege von Blut-Harnstoff-Stickstoff (blood urea nitrogen = BUN), Kreatinin und Kreatinkinase
	Gelegentlich:	Verringerung von Serumkalium und -natrium
<i>Herzerkrankungen:</i>	Gelegentlich:	Synkope, niedriger Blutdruck, Tachykardie, Ödeme
<i>Erkrankungen des Nervensystems:</i>	Häufig:	Schwindel
	Gelegentlich:	Orthostatischer Schwindel
	Unbekannt:	Kopfschmerzen
<i>Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths:</i>	Unbekannt:	Tinnitus
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:</i>	Unbekannt:	Husten
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i>	Häufig:	Übelkeit/Erbrechen
	Gelegentlich:	Durchfall
	Unbekannt:	Verdauungsstörung, Geschmacksstörung
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege:</i>	Häufig:	Abnormales Wasserlassen
	Unbekannt:	Eingeschränkte Nierenfunktion einschließlich vereinzelter Fälle von Nierenversagen bei Risikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebserkrankungen:</i>	Gelegentlich:	Schwellung der Extremitäten
	Unbekannt:	Arthralgie, Myalgie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:	Unbekannt:	Hyperkaliämie
Gefäßerkrankungen:	Gelegentlich:	Hitzegefühl/Hautrötungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort:	Häufig:	Müdigkeit
Erkrankungen des Immunsystems:	Unbekannt:	Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen wie Angioödem, Ausschlag, Urtikaria
Leber- und Gallenerkrankungen:	Unbekannt:	Hepatitis, abnormale Leberfunktion
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:	Gelegentlich:	Sexuelle Dysfunktion, Änderungen der Libido

* Die Häufigkeit für Nebenwirkungen, die aus Spontanmeldungen bekannt wurden, wird als "Unbekannt" beschrieben.

Zusätzliche Informationen zu den Einzelkomponenten: Zusätzlich zu den oben aufgeführten Nebenwirkungen für das Kombinationsarzneimittel können andere Nebenwirkungen, die bereits bei einer der Einzelkomponenten berichtet wurden, auch als Nebenwirkungen bei Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS auftreten. Die unten angeführten Tabellen 2 und 3 beschreiben die Nebenwirkungen, die mit den einzelnen Bestandteilen von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS berichtet wurden.

Tabelle 2: Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von **Irbesartan allein** berichtet wurden

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort	Gelegentlich:	Brustschmerzen
--	---------------	----------------

Tabelle 3: Nebenwirkungen (ungeachtet ihres Zusammenhangs mit dem Arzneimittel) die bei der Anwendung von **Hydrochlorothiazid** allein berichtet wurden

Untersuchungen:	Unbekannt:	Elektrolytstörungen (einschließlich Hypokaliämie und Hyponatriämie, siehe Abschnitt 4.4), Hyperurikämie, Glukosurie, Hyperglykämie, Anstieg von Cholesterin und Triglyceride
Herzerkrankungen:	Unbekannt:	Herzrhythmusstörungen
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems:	Unbekannt:	aplastische Anämie, Knochenmarkdepression, Neutropenie/Agranulozytose, hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Nervensystems	Unbekannt:	Vertigo, Parästhesie, Benommenheit, Unruhe
Augenerkrankungen:	Unbekannt:	vorübergehendes verschwommenes Sehen, Xanthopsie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:	Unbekannt:	Atembeschwerden (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:	Unbekannt:	Pankreatitis, Anorexie, Durchfall, Verstopfung, Magenverstimmung, Sialadenitis, Appetitlosigkeit
Erkrankungen der Nieren und Harnwege:	Unbekannt:	Interstitielle Nephritis, Nierenfunktionsstörung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:	Unbekannt:	anaphylaktische Reaktionen, toxische epidermale Nekrolyse, nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis), kutane Lupus erythematodes-ähnliche Reaktionen, Reaktivierung von kutanem Lupus erythematodes, Photosensibilitätsreaktionen, Ausschlag, Urtikaria
Skelettmuskulatur-,	Unbekannt:	Schwäche, Muskelkrämpfe

<i>Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:</i>		
<i>Gefäßerkrankungen:</i>	Unbekannt:	lageabhängige Hypotonie
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort:</i>		
<i>Leber- und Gallenerkrankungen:</i>	Unbekannt:	Gelbsucht (intrahepatischer cholestatischer Ikterus)
<i>Psychiatrische Erkrankungen:</i>	Unbekannt:	Depression, Schlafstörungen

Die dosisabhängigen Nebenwirkungen des Hydrochlorothiazids (insbesondere Elektrolytstörungen) können sich durch Dosissteigerung von Hydrochlorothiazid verstärken.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifischen Informationen zur Behandlung einer Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-Überdosierung. Der Patient sollte sorgfältig überwacht werden und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Die Behandlung richtet sich danach, wie viel Zeit seit der Einnahme verstrichen ist, und nach der Schwere der Symptome. Empfohlen werden u.a. das Herbeiführen von Erbrechen und/oder eine Magenspülung. Die Anwendung von Aktivkohle kann bei der Behandlung einer Überdosierung von Nutzen sein. Serumelektrolyte und -kreatinin sollten häufig kontrolliert werden. Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht und rasch eine Salz- und Volumensubstitution gegeben werden.

Die wahrscheinlichsten Symptome einer Irbesartan-Überdosierung sind vermutlich Hypotonie und Tachykardie; ebenso könnte eine Bradykardie auftreten.

Eine Überdosierung von Hydrochlorothiazid ist verbunden mit Elektrolytverlust (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie) und Dehydrierung infolge exzessiver Diurese. Die häufigsten Anzeichen und Symptome für eine Überdosierung sind Übelkeit und Schläfrigkeit. Hypokaliämie kann bei gleichzeitiger Anwendung von Digitalisglykosiden oder bestimmten Antiarrhythmika zu Muskelkrämpfen und/oder einer Verstärkung von Herzrhythmusstörungen führen.

Irbesartan ist nicht hämodialysierbar. Es ist nicht bekannt, in welchem Ausmaß Hydrochlorothiazid durch Hämodialyse entfernt werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II -Antagonisten, Kombinationen
ATC-Code: C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ist eine Kombination aus einem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Irbesartan, und einem Thiaziddiuretikum, Hydrochlorothiazid. Die Kombination dieser beiden Komponenten zeigt einen additiven antihypertensiven Effekt, d.h. die Kombination senkt den Blutdruck in stärkerem Maße als jede der beiden Komponenten allein.

Irbesartan ist ein potenter, oral wirksamer, selektiver Angiotensin-II-Rezeptorantagonist (Subtyp AT₁). Es blockiert erwartungsgemäß alle Wirkungen von Angiotensin II, die über den AT₁-Rezeptor vermittelt werden, unabhängig vom Ursprung oder Syntheseweg von Angiotensin II. Der selektive Antagonismus des Angiotensin-II (AT₁-)-Rezeptors führt zum Anstieg des Plasminogen- und des Angiotensin-II-Spiegels sowie zum Abfall der Plasmaaldosteronkonzentration. Die Serumkaliumkonzentration wird durch Irbesartan allein im empfohlenen Dosisbereich bei Patienten

ohne Risiko für eine Elektrolytstörung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) nicht signifikant beeinflusst. Irbesartan inhibiert nicht das ACE (Kininase II), ein Enzym, das Angiotensin II bildet und Bradykinin zu inaktiven Metaboliten abbaut. Die Wirksamkeit von Irbesartan ist nicht abhängig von einer Stoffwechselaktivierung.

Hydrochlorothiazid ist ein Thiaziddiuretikum. Der antihypertensive Wirkmechanismus von Thiaziddiuretika ist nicht vollständig bekannt. Thiaziddiuretika beeinflussen die Elektrolyt-Reabsorption in den Nierentubuli, wobei sie die Natrium- und Chloridausscheidung in ungefähr gleichem Maße erhöhen. Die diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid reduziert das Plasmavolumen, erhöht die Plasmareninaktivität und die Aldosteronsekretion und infolgedessen den renalen Kalium- und Bikarbonatverlust und senkt den Serumkaliumspiegel. Vermutlich durch die Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems kann eine gleichzeitige Anwendung von Irbesartan dem Kaliumverlust, der mit diesen Diuretika in Zusammenhang steht, entgegenwirken. Mit Hydrochlorothiazid setzt die Diurese innerhalb von 2 Stunden ein und hält ungefähr 6 bis 12 Stunden an, wobei die maximale Wirkung nach 4 Stunden erreicht ist.

Die Kombination von Hydrochlorothiazid und Irbesartan führt über den gesamten therapeutischen Dosisbereich zu einer additiven dosisabhängigen Blutdrucksenkung. Die zusätzliche Anwendung von 12,5 mg Hydrochlorothiazid zu ein Mal täglich 300 mg Irbesartan bei Patienten, deren Blutdruck mit 300 mg Irbesartan allein nicht ausreichend gesenkt werden konnte, führte nach Bereinigung um den Placebo-Effekt bei minimalem Blutspiegel (24 Stunden nach Anwendung der letzten Dosis) zu einer weiteren Senkung des diastolischen Blutdrucks um 6,1 mmHg. Die Kombination von 300 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid führte zu einer gesamten systolischen/diastolischen Blutdrucksenkung von bis zu 13,6/11,5 mmHg nach Bereinigung um den Placebo-Effekt.

Ein begrenzter Umfang an klinischen Daten (7 von 22 Patienten) weist darauf hin, dass Patienten, deren Blutdruck mit der 300 mg/12,5 mg Kombination nicht ausreichend eingestellt ist, ansprechen können, wenn die Dosis auf 300 mg/25 mg erhöht wird. Bei diesen Patienten wurde sowohl für den systolischen Blutdruck (SBD) als auch den diastolischen Blutdruck (DBD) eine zusätzliche blutdrucksenkende Wirkung beobachtet (systolisch um 13,3 mmHg, diastolisch um 8,3 mmHg).

Die ein Mal tägliche Anwendung von 150 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid führte bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie nach Bereinigung um den Placebo-Effekt bei minimalem Blutspiegel 24 Stunden nach Anwendung der letzten Dosis zu einer durchschnittlichen Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks von 12,9/6,9 mmHg. Die maximale Wirkung trat nach 3-6 Stunden ein. Ambulante Blutdruckmessungen ergaben, dass die kombinierte Anwendung von 150 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid ein Mal täglich zu einer konsistenten Blutdrucksenkung über 24 Stunden mit einer durchschnittlichen Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks um 15,8/10,0 mmHg über 24 Stunden nach Bereinigung um den Placebo-Effekt führt. Der bei ambulanter Blutdruckkontrolle beobachtete Quotient der Wirkung bei minimalem und maximalem Blutspiegel („trough-to-peak“-Wert) von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg betrug 100%. Der beim niedergelassenen Arzt mit Hilfe einer Blutdruckmanschette gemessene „trough-to-peak“-Effekt von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg bzw. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg betrug 68% bzw. 76%. Bei Untersuchung der 24 Stunden-Wirkung zeigte sich keine übermäßige Blutdrucksenkung zum Zeitpunkt der maximalen Wirkung, was für eine sichere und wirksame Blutdrucksenkung über das gesamte Dosierungsintervall bei ein Mal täglicher Anwendung spricht.

Bei Patienten, deren Blutdruck mit 25 mg Hydrochlorothiazid allein nicht ausreichend gesenkt werden konnte, führte die zusätzliche Anwendung von Irbesartan zu einer weiteren durchschnittlichen Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks um 11,1/7,2 mmHg nach Bereinigung um den Placebo-Effekt.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Irbesartan in Kombination mit Hydrochlorothiazid ist nach der ersten Dosis feststellbar und ist innerhalb von 1-2 Wochen deutlich nachweisbar, wobei die maximale Wirkung nach 6 - 8 Wochen erreicht ist. In Langzeitstudien hielt die Wirkung von Irbesartan/Hydrochlorothiazid über ein Jahr an. Obwohl dies mit Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

nicht spezifisch untersucht wurde, wurde ein „Rebound-Hochdruck“ weder mit Irbesartan noch mit Hydrochlorothiazid beobachtet.

Der Effekt der Kombination von Irbesartan und Hydrochlorothiazid auf die Morbidität und Mortalität wurde nicht untersucht. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass eine Langzeitbehandlung mit Hydrochlorothiazid das Risiko der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität senkt.

Die Wirksamkeit von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird durch Alter oder Geschlecht nicht beeinflusst. Wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, kommt es bei Menschen mit dunkler Hautfarbe unter Irbesartan-Monotherapie zu einer geringeren Senkung des Blutdrucks. Wenn Irbesartan in Kombination mit einer niedrigen Dosis Hydrochlorothiazid (z. B. 12,5 mg täglich) angewendet wird, ist der antihypertensive Effekt bei Patienten mit dunkler und heller Hautfarbe vergleichbar.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS als Initialtherapie bei schwerer Hypertonie [definiert als diastolischer Blutdruck im Sitzen (SeDBD) ≥ 110 mmHg] wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, parallel-armigen Studie mit aktiver Vergleichssubstanz über einen Zeitraum von 8 Wochen untersucht. Insgesamt 697 Patienten wurden im Verhältnis 2:1 entweder auf Irbesartan/Hydrochlorothiazid (150 mg/12,5 mg) oder auf Irbesartan (150 mg) randomisiert. Nach einer Woche wurden die Dosen erhöht (ohne die Reaktion auf die niedrige Dosis zu bestimmen) auf Irbesartan/Hydrochlorothiazid 300 mg/25 mg bzw. Irbesartan 300 mg.

58% der Studienteilnehmer waren männlich, das Durchschnittsalter betrug 52,5 Jahre, 13% der Patienten waren 65 Jahre oder älter und nur 2% der Patienten waren 75 Jahre oder älter. 12% der Patienten waren Diabetiker, 34% hatten eine Hyperlipidämie, und die häufigste kardiovaskuläre Begleiterkrankung war stabile Angina pectoris bei 3,5% der Patienten.

Das primäre Studienziel war der Vergleich der Anteile an Patienten, deren diastolischer Blutdruck in Woche 5 der Behandlung ausreichend kontrolliert war (SeDBD < 90 mmHg). 47,2% der Patienten, die die Kombination erhielten, erreichten den Zielblutdruck (SeDBD zum Zeitpunkt des minimalen Blutspiegels < 90 mmHg) verglichen mit 33,2% der Patienten, die nur Irbesartan erhielten ($p = 0,0005$). Der durchschnittliche Blutdruck am Anfang der Studie betrug etwa 172/113 mmHg in beiden Behandlungsarmen. Die durchschnittliche Senkung des Blutdruckes (SeSBD/SeDBD) in der Woche 5 betrug 30,8/24,0 mmHg in der Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Gruppe und 21,1/19,3 mmHg in der Irbesartan-Gruppe ($p < 0,0001$).

Spektrum und Häufigkeit von Nebenwirkungen waren bei den Patienten, die mit der Kombination behandelt wurden, ähnlich dem Nebenwirkungsprofil bei Patienten unter Monotherapie. Während der 8-wöchigen Behandlungszeit wurden in keiner Behandlungsgruppe Synkopen beobachtet. Als Nebenwirkungen wurden bei 0,6% (Kombination) bzw. 0% der Patienten (Monotherapie) Hypotonie und bei 2,8% (Kombination) bzw. 3,1% der Patienten (Monotherapie) Schwindel beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die gleichzeitige Anwendung von Hydrochlorothiazid und Irbesartan hat keinen Effekt auf die Pharmakokinetik der Einzelwirkstoffe.

Irbesartan und Hydrochlorothiazid sind oral wirksame Substanzen und benötigen für ihre Wirkung keine Biotransformation. Nach oraler Anwendung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Irbesartan 60-80% bzw. von Hydrochlorothiazid 50-80%. Gleichzeitige Nahrungseinnahme beeinflusst die Bioverfügbarkeit von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht. Die maximale Plasmakonzentration von Irbesartan ist 1,5-2 Stunden nach oraler Anwendung erreicht, die von Hydrochlorothiazid nach 1-2,5 Stunden.

Die Plasmaeiweißbindung von Irbesartan beträgt etwa 96%, und die Bindung an die zellulären Blutbestandteile ist minimal. Das Verteilungsvolumen von Irbesartan beträgt 53-93 Liter.

Hydrochlorothiazid ist zu 68% an Plasmaproteine gebunden und das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 0,83-1,14 l/kg.

Irbesartan zeigt im Dosisbereich von 10-600 mg eine lineare und dosisproportionale Pharmakokinetik. Ein unterproportionaler Anstieg der Resorption nach oraler Anwendung wurde bei Dosen über 600 mg beobachtet; der zu Grunde liegende Mechanismus ist unbekannt. Die Gesamtkörperclearance und die renale Clearance beträgt 157-176 bzw. 3,0-3,5 ml/min. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Irbesartan beträgt 11-15 Stunden. Die Steady-State-Plasmakonzentration wird 3 Tage nach Beginn eines Dosierungsschemas mit ein Mal täglicher Anwendung erreicht. Nach wiederholter ein Mal täglicher Anwendung wird nur eine geringe Akkumulation von Irbesartan (< 20%) beobachtet. In einer Studie wurden bei weiblichen Patienten mit Bluthochdruck etwas höhere Plasmakonzentrationen von Irbesartan beobachtet. Es bestand jedoch kein Unterschied in der Halbwertszeit und Akkumulation von Irbesartan. Bei weiblichen Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Ebenso waren bei älteren Probanden (≥ 65 Jahre) die AUC- und $C_{\max}$ -Werte etwas höher als bei jungen Probanden (18-40 Jahre). Die terminale Halbwertszeit war jedoch nicht wesentlich verändert. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die durchschnittliche Plasmahalbwertszeit von Hydrochlorothiazid beträgt 5-15 Stunden.

Nach oraler oder intravenöser Anwendung von ^{14}C -Irbesartan gehen 80-85% der Radioaktivität im Plasma auf unverändertes Irbesartan zurück. Irbesartan wird durch die Leber mittels Glukuronidkonjugation und Oxidation metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist Irbesartanglukuronid (ungefähr 6%). *In vitro*-Studien zeigen, dass Irbesartan in erster Linie durch das Cytochrom P450-Enzym CYP2C9 oxidiert wird; der Effekt von Isoenzym CYP3A4 ist vernachlässigbar. Irbesartan und seine Metaboliten werden sowohl über die Galle als auch über die Nieren ausgeschieden. Nach oraler und nach intravenöser Anwendung von ^{14}C -Irbesartan werden etwa 20% der Radioaktivität im Urin, der Rest in den Faeces wiedergefunden. Weniger als 2% der angewendeten Dosis werden als unverändertes Irbesartan im Urin ausgeschieden. Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert, sondern rasch renal eliminiert. Mindestens 61% der oralen Dosis werden innerhalb von 24 Stunden unverändert ausgeschieden. Hydrochlorothiazid passiert die Plazentaschranke, jedoch nicht die Blut-Hirn-Schranke, und wird in die Muttermilch ausgeschieden.

Eingeschränkte Nierenfunktion: Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Patienten unter Hämodialyse ist die Pharmakokinetik von Irbesartan nicht wesentlich verändert. Irbesartan ist nicht hämodialysierbar. Es wird berichtet, dass die Eliminationshalbwertszeit von Hydrochlorothiazid bei Patienten mit einer Kreatininclearance < 20 ml/min auf 21 Stunden ansteigt.

Eingeschränkte Leberfunktion: Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberzirrhose ist die Pharmakokinetik von Irbesartan nicht wesentlich verändert. Studien bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen wurden nicht durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Irbesartan/Hydrochlorothiazid: Die potenzielle Toxizität der Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Kombination nach oraler Verabreichung wurde bei Ratten und Makaken in bis zu 6 Monate dauernden Studien untersucht. Es ergaben sich keine toxikologischen Befunde, die für den therapeutischen Einsatz beim Menschen relevant sind.

Die folgenden Veränderungen, die bei Ratten und Makaken, die eine Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Kombination von 10/10 bzw. 90/90 mg/kg/Tag erhielten, beobachtet wurden, wurden auch mit einem der beiden Arzneimittel allein beobachtet und/oder waren Folge der Blutdrucksenkung (es wurden keine signifikanten toxikologischen Interaktionen beobachtet):

- Nierenveränderungen, charakterisiert durch einen leichten Anstieg von Serumharnstoff und -kreatinin, und Hyperplasie/Hypertrophie des juxtaglomerulären Apparates als direkte Folge der Wechselwirkung von Irbesartan mit dem Renin-Angiotensin-System;
- eine leichte Verringerung der Erythrozytenparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit);
- Verfärbung des Magens, Ulzera und fokale Nekrosen der Magenschleimhaut wurden bei einigen Ratten in einer 6-Monats-Toxizitätsstudie mit Irbesartan 90 mg/kg/Tag, Hydrochlorothiazid

90 mg/kg/Tag und Irbesartan/Hydrochlorothiazid 10/10 mg/kg/Tag beobachtet. Diese Läsionen wurden nicht bei Makaken beobachtet;

- Verringerungen des Serumkaliumspiegels durch Hydrochlorothiazid, die teilweise verhindert wurden, wenn Hydrochlorothiazid in Kombination mit Irbesartan verabreicht wurde.

Die meisten der oben genannten Effekte scheinen auf der pharmakologischen Aktivität von Irbesartan zu beruhen (Blockade der Angiotensin-II-induzierten Hemmung der Reninfreisetzung mit Stimulation der Renin-produzierenden Zellen) und treten auch mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern auf. Diese Befunde scheinen für den Einsatz therapeutischer Dosen von Irbesartan/Hydrochlorothiazid beim Menschen nicht relevant zu sein.

Bei Ratten wurden nach kombinierter Gabe von Irbesartan und Hydrochlorothiazid in für das Muttertier toxischen Dosierungen keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Die Wirkungen der Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Kombination auf die Fertilität wurden in Tierversuchen nicht untersucht, da es weder bei Tieren noch bei Menschen Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität mit Irbesartan oder Hydrochlorothiazid allein gibt. Eine Beeinträchtigung der Fertilitätsparameter wurde jedoch im Tierversuch mit einem anderen Angiotensin-II-Antagonisten allein beobachtet. Dies wurde auch mit niedrigeren Dosen dieses anderen Angiotensin-II-Antagonisten in Kombination mit Hydrochlorothiazid beobachtet.

Es gab keine Hinweise auf eine mutagene oder klastogene Wirkung der Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Kombination. Das kanzerogene Potenzial von Irbesartan und Hydrochlorothiazid in Kombination wurde in Tierversuchen nicht untersucht.

Irbesartan: Bei klinisch relevanten Dosen gibt es keine Hinweise auf eine anomale systemische Toxizität oder Toxizität am Zielorgan. In präklinischen Sicherheitsstudien verursachten hohe Dosen von Irbesartan (≥ 250 mg/kg/Tag bei Ratten und ≥ 100 mg/kg/Tag bei Makaken) eine Reduzierung der roten Blutzellparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit). Bei sehr hohen Dosen (≥ 500 mg/kg/Tag) verursachte Irbesartan bei Ratten und Makaken degenerative Veränderungen der Nieren (wie interstitielle Nephritis, tubuläre Hyperplasie, Basophilie der Tubuli, erhöhte Serumkonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin); dies ist vermutlich die Folge des blutdrucksenkenden Effektes des Arzneimittels, welcher zu einer verminderten renalen Perfusion führt. Außerdem verursachte Irbesartan eine Hyperplasie/Hypertrophie der juxtaglomerulären Zellen (bei Ratten bei ≥ 90 mg/kg/Tag, bei Makaken bei ≥ 10 mg/kg/Tag). Es wurde angenommen, dass alle diese Veränderungen auf die pharmakologischen Wirkungen von Irbesartan zurückzuführen waren. Im therapeutischen Dosisbereich von Irbesartan beim Menschen scheint die Hyperplasie/Hypertrophie der renalen juxtaglomerulären Zellen nicht relevant zu sein.

Es gibt keine Hinweise auf eine mutagene, klastogene oder kanzerogene Wirkung.

Untersuchungen bei Tieren mit Irbesartan zeigten reversible toxische Wirkungen (Vergrößerung des Nierenbeckens, Hydroureter oder subkutane Ödeme) bei Föten von Ratten, die sich nach der Geburt zurückbildeten. Bei Kaninchen wurden nach Dosen, die zu einer deutlichen Toxizität beim Muttertier, einschließlich Tod, führten, Aborte und Resorption in der Frühphase festgestellt. Bei Ratten und Kaninchen wurde keine teratogene Wirkung beobachtet.

Hydrochlorothiazid: Obwohl einige Versuchsmodelle den Verdacht auf eine genotoxische oder kanzerogene Wirkung ergeben haben, haben umfassende Erfahrungen beim Menschen keinen Zusammenhang zwischen der Anwendung dieser Substanz und einer Zunahme von Neoplasmen ergeben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose

Croscarmellose-Natrium

Hypromellose
Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug:
Lactose Monohydrat
Hypromellose
Titandioxid
Macrogol 3000
Eisen(III)-oxid und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O
Carnaubawachs.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachtel mit 14 Filmtabletten; 1 Blisterstreifen mit 14 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern.

Faltschachtel mit 28 Filmtabletten; 2 Blisterstreifen zu je 14 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern.

Faltschachtel mit 56 Filmtabletten; 4 Blisterstreifen zu je 14 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern.

Faltschachtel mit 84 Filmtabletten; 6 Blisterstreifen zu je 14 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern.

Faltschachtel mit 98 Filmtabletten; 7 Blisterstreifen zu je 14 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern.

Faltschachtel mit 56 x 1 Filmtabletten; 7 Blisterstreifen zu je 8 x 1 Filmtabletten in perforierten PVC/PVDC/Aluminium-Blistern zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/06/369/011-016

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 19. Januar 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 300 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil:

Jede Filmtablette enthält 89,5 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Pfirsichfarbene, bikonvexe, oval geformte Tablette mit Prägung, auf der einen Seite ein Herz und auf der anderen Seite die Zahl 2876.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der essenziellen Hypertonie.

Diese fixe Kombination ist indiziert bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Irbesartan oder Hydrochlorothiazid allein nicht ausreichend gesenkt werden konnte (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kann ein Mal täglich unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Eine individuelle Dosiseinstellung (Dosistitration) mit den Einzelsubstanzen (d.h. Irbesartan und Hydrochlorothiazid) ist zu empfehlen.

Wenn klinisch vertretbar, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Hydrochlorothiazid oder Irbesartan 150 mg allein nicht ausreichend eingestellt ist;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Irbesartan 300 mg oder Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg nicht ausreichend eingestellt ist.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg nicht ausreichend eingestellt ist.

Höhere Dosierungen als 300 mg Irbesartan/25 mg Hydrochlorothiazid ein Mal täglich werden nicht empfohlen.

Wenn erforderlich, kann Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS zusammen mit einem anderen blutdrucksenkenden Arzneimittel angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Eingeschränkte Nierenfunktion: Wegen seines Bestandteils Hydrochlorothiazid wird Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung

(Kreatininclearance < 30 ml/min) empfohlen. Bei diesen Patienten sind Schleifendiuretika vorzuziehen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einer Kreatininclearance ≥ 30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion nicht indiziert. Thiaziddiuretika sollten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht eingesetzt werden. Eine Dosisanpassung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ist bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten: Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS erforderlich.

Pädiatrische Patienten: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1) oder gegen andere Sulfonamid-Derivate (Hydrochlorothiazid ist ein Sulfonamid-Derivat)
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatininclearance < 30 ml/min)
- Therapieresistente Hypokaliämie, Hyperkalzämie
- Stark eingeschränkte Leberfunktion, biliäre Leberzirrhose und Cholestase

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypotonie - Patienten mit Volumenmangel: Die Anwendung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wurde in seltenen Fällen mit dem Auftreten einer symptomatischen Hypotonie bei Patienten mit Bluthochdruck ohne weitere Risikofaktoren für eine Hypotonie in Verbindung gebracht. Erwartungsgemäß kann eine symptomatische Hypotonie bei Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel durch hoch dosierte Diuretikabehandlung, salzarme Kost, Durchfall oder Erbrechen auftreten. Solche Zustände sollten vor Beginn einer Therapie mit Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ausgeglichen werden.

Nierenarterienstenose - Renovaskuläre Hypertonie: Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei Einzelniere, die mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko einer schweren Hypotonie und Niereninsuffizienz. Obwohl dies für Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht belegt ist, ist ein ähnlicher Effekt zu erwarten.

Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation: Wenn Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle des Serumkalium-, -kreatinin- und -harnsäurespiegels empfohlen. Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bei Patienten kurz nach Nierentransplantation vor. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance < 30 ml/min) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann bei Anwendung von Thiaziddiuretika eine Azotämie auftreten. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einer Kreatininclearance ≥ 30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Dennoch sollte diese fixe Kombination bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance ≥ 30 ml/min, aber < 60 ml/min) mit Vorsicht angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion: Thiaziddiuretika sollten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder fortgeschrittener Lebererkrankung nur mit Vorsicht angewendet werden, da

geringfügige Änderungen des Flüssigkeits- oder Elektrolytspiegels zu einem Coma hepaticum führen können. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine klinischen Erfahrungen mit Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vor.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie: Wie bei anderen Vasodilatoren ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie besondere Vorsicht angezeigt.

Primärer Aldosteronismus: Patienten mit primärem Aldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertensiva an, deren Wirkung auf der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht. Daher wird die Anwendung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht empfohlen.

Metabolische und endokrine Effekte: Eine Therapie mit Thiaziddiuretika kann zu einer Verschlechterung der Glukosetoleranz führen. Bei Diabetikern ist unter Umständen eine Anpassung der Insulindosis oder der Dosierung von oralen Antidiabetika erforderlich. Unter einer Therapie mit Thiaziddiuretika kann ein latenter Diabetes mellitus manifest werden.

Eine Erhöhung des Cholesterin- oder Triglyceridspiegels wurde mit einer Thiaziddiuretika-Behandlung in Verbindung gebracht, wobei aber unter einer Dosis von 12,5 mg, wie in Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS enthalten, nur geringe oder keine derartigen Effekte berichtet wurden. Bei bestimmten Patienten kann unter Behandlung mit Thiaziddiuretika eine Hyperurikämie auftreten oder ein Gichtanfall ausgelöst werden.

Elektrolytstörungen: Wie bei allen Patienten unter Diuretikatherapie sollten in angemessenen Intervallen die Serumelektrolytspiegel bestimmt werden.

Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt (Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose) hervorrufen. Warnzeichen für eine Störung im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt sind Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie, Schläfrigkeit, Unruhe, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Muskelschwäche, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wie Übelkeit oder Erbrechen.

Obwohl sich unter Thiaziddiuretika eine Hypokaliämie entwickeln kann, kann die gleichzeitige Gabe von Irbesartan eine diuretikainduzierte Hypokaliämie reduzieren. Das Risiko einer Hypokaliämie ist am größten bei Patienten mit Leberzirrhose, Patienten unter forcierter Diurese, Patienten mit unzureichender oraler Elektrolytzufuhr und Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Corticosteroiden oder ACTH. Umgekehrt kann durch Irbesartan, eine Wirkkomponente von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, eine Hyperkaliämie auftreten, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus. Bei Risikopatienten wird eine entsprechende Überwachung der Serumkaliumspiegel empfohlen. Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate oder Salzersatzpräparate, die Kalium enthalten, sollten mit Vorsicht zusammen mit Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Es gibt keine Hinweise darauf, dass Irbesartan eine diuretikainduzierte Hyponatriämie verringert oder verhindert. Ein Chloridmangel ist im Allgemeinen leicht ausgeprägt und muss nicht behandelt werden. Thiaziddiuretika können die renale Kalziumausscheidung vermindern und vorübergehend zu einer leichten Erhöhung des Serumkalziumspiegels führen, auch wenn keine Störung des Kalziumstoffwechsels bekannt ist. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Zeichen für einen versteckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiaziddiuretika sollten vor einer Kontrolle der Funktion der Nebenschilddrüsen abgesetzt werden.

Thiaziddiuretika erhöhen die renale Ausscheidung von Magnesium. Dies kann eine Hypomagnesiämie hervorrufen.

Lithium: Die Kombination von Lithium und Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Dopingtest: Hydrochlorothiazid, das in diesem Arzneimittel enthalten ist, könnte bei einem Dopingtest zu einem positiven Analyseergebnis führen.

Allgemein: Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion vorwiegend von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängig ist (z. B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder vorbestehender Nierenkrankheit einschließlich einer Nierenarterienstenose), wurde eine Behandlung mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, die dieses System beeinflussen, mit akuter Hypotonie, Azotämie, Oligurie und selten mit einem akuten Nierenversagen in Zusammenhang gebracht. Wie bei jedem blutdrucksenkenden Arzneimittel könnte ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie oder ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Hydrochlorothiazid können bei Patienten mit und ohne anamnestisch bekannter Allergie oder Bronchialasthma auftreten, sind aber bei Patienten, bei denen dies in der Anamnese bekannt ist, eher wahrscheinlich.

Eine Verschlechterung oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes wurde unter Thiaziddiuretika berichtet.

Fälle von Photosensibilitätsreaktionen wurden nach Einnahme von Thiaziddiuretika berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn eine Photosensibilitätsreaktion während der Behandlung auftritt, wird empfohlen, die Behandlung zu beenden. Wenn eine weitere Einnahme des Diuretikums als notwendig erachtet wird, wird empfohlen, dem Sonnenlicht oder künstlicher UVA-Strahlung ausgesetzte Hautpartien zu schützen.

Schwangerschaft: Die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AII-RAs) sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem AII-RA nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wurde, sollte die Behandlung mit einem AII-RA sofort abgesetzt und, falls erforderlich, mit einer alternativen antihypertensiven Behandlung begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.6).

Lactose: Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Andere Antihypertonika: Der antihypertensive Effekt von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kann durch gleichzeitige Anwendung anderer blutdrucksenkender Mittel verstärkt werden. Irbesartan und Hydrochlorothiazid (in Dosierungen bis zu 300 mg Irbesartan/25 mg Hydrochlorothiazid) wurden problemlos mit anderen blutdrucksenkenden Mitteln, einschließlich Kalziumkanalblockern und Betablockern angewendet. Eine Vorbehandlung mit hohen Dosen von Diuretika kann bei Beginn der Therapie mit Irbesartan mit oder ohne Thiaziddiuretika zu Volumenmangel und zum Risiko eines Blutdruckabfalls führen, wenn der Volumenmangel nicht zuvor ausgeglichen wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Lithium: Ein reversibler Anstieg der Serumlithiumkonzentration und deren Toxizität wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium und Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern berichtet. Für Irbesartan wurden ähnliche Wirkungen bisher sehr selten berichtet. Außerdem wird die renale Lithiumclearance durch Thiaziddiuretika reduziert. Deshalb kann das Risiko einer Lithiumtoxizität durch Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS erhöht werden. Daher wird die Kombination von Lithium und Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn sich die Kombination als notwendig herausstellt, wird eine sorgfältige Kontrolle der Serumlithiumspiegel empfohlen.

Arzneimittel, die den Kaliumhaushalt beeinflussen: Der durch Hydrochlorothiazid hervorgerufene Kaliumverlust wird durch die kaliumsparende Wirkung von Irbesartan abgeschwächt. Es könnte jedoch erwartet werden, dass diese Wirkung von Hydrochlorothiazid auf das Serumkalium durch andere Arzneimittel, die mit Kaliumverlust und Hypokaliämie in Verbindung gebracht werden (z. B. andere kaliuretische Diuretika, Laxanzien, Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G-Natrium),

verstärkt wird. Umgekehrt kann laut Erfahrungen mit anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-System hemmen, die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, Salzersatzpräparaten, die Kalium enthalten, oder anderen Arzneimitteln, die eine Erhöhung des Serumkaliumspiegels verursachen können (z. B. Heparin-Natrium), zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Eine angemessene Überwachung des Serumkaliums bei Risikopatienten wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die durch Störungen im Serumkaliumhaushalt beeinflusst werden: Eine regelmäßige Kontrolle des Serumkaliums wird bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die durch Störungen im Serumkaliumhaushalt beeinflusst werden, empfohlen (z. B. Digitalisglykoside, Antiarrhythmika).

Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel: Wenn Angiotensin-II-Antagonisten gleichzeitig mit nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln [d.h. selektiven COX-2 Hemmern, Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag) und nichtselektiven NSAIDs] angewendet werden, kann eine Minderung der antihypertensiven Wirkung auftreten.

Wie bei ACE Hemmern kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Antagonisten und NSAIDs zu einem erhöhten Risiko einer sich verschlechternden Nierenfunktion, einschließlich akuten Nierenversagens und zu einem Anstieg des Serumkaliums besonders bei Patienten mit bereits bestehender stark eingeschränkter Nierenfunktion führen. Die gleichzeitige Anwendung sollte, besonders bei älteren Patienten, mit Vorsicht erfolgen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen. Eine Überwachung der Nierenfunktion sollte zu Beginn und in regelmäßigen Abständen während der Begleittherapie in Betracht gezogen werden.

Weitere Angaben zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Irbesartan: In klinischen Studien wurde die Pharmakokinetik von Irbesartan nicht durch Hydrochlorothiazid beeinflusst. Irbesartan wird hauptsächlich durch CYP2C9 und in geringerem Maße durch Glukuronidierung metabolisiert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Irbesartan und Warfarin, einem Arzneimittel, das durch CYP2C9 metabolisiert wird, wurde keine signifikante pharmakokinetische oder pharmakodynamische Wechselwirkung beobachtet. Die Auswirkungen von CYP2C9-Induktoren wie Rifampicin auf die Pharmakokinetik von Irbesartan wurden nicht evaluiert. Die Pharmakokinetik von Digoxin wurde durch die gemeinsame Anwendung mit Irbesartan nicht verändert.

Weitere Angaben zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid: Bei gleichzeitiger Anwendung können die folgenden Interaktionen mit Thiaziddiuretika auftreten:

Alkohol: Orthostatische Hypotonie kann verstärkt werden;

Antidiabetika (orale Antidiabetika und Insulin): Eine Dosisanpassung von Antidiabetika kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4);

Cholestyramin- und Colestipol-Harze: Bei gleichzeitiger Anwendung von Anionenaustauscherharzen kann die Resorption von Hydrochlorothiazid beeinträchtigt sein;

Corticosteroide, ACTH: Elektrolytverlust, insbesondere Hypokaliämie, kann verstärkt werden;

Digitalisglykoside: Eine thiazidinduzierte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie begünstigt das Auftreten digitalisinduzierter Herzrhythmusstörungen (siehe Abschnitt 4.4);

Nichtsteroidale Antiphlogistika: Bei einigen Patienten kann der diuretische, natriuretische und blutdrucksenkende Effekt von Thiaziddiuretika durch nichtsteroidale Antiphlogistika reduziert werden;

Sympathomimetika (z. B. Noradrenalin): Die Wirkung von Sympathomimetika kann vermindert werden; dies ist jedoch nicht genügend ausgeprägt, um ihre Anwendung auszuschließen;

Muskelrelaxanzen, nicht depolarisierend (z. B. Tubocurarin): Die Wirkung von nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzen kann durch Hydrochlorothiazid verstärkt werden;

Arzneimittel gegen Gicht: Eine Dosisanpassung von Arzneimitteln gegen Gicht kann notwendig sein, da Hydrochlorothiazid zu einem Anstieg der Harnsäure im Serum führen kann. Eine Dosiserhöhung von Probenecid oder Sulfinpyrazon kann notwendig werden. Die gleichzeitige Anwendung von Thiaziddiuretika kann zu einer erhöhten Inzidenz von Hypersensitivitätsreaktionen auf Allopurinol führen;

Kalziumsalze: Auf Grund einer verminderten Ausscheidung können Thiaziddiuretika zu einem Anstieg der Serumkalziumkonzentration führen. Falls eine Verschreibung von Kalziumergänzungspräparaten oder kalziumsparenden Arzneimitteln (z. B. eine Vitamin D-Behandlung) notwendig ist, sollten die Serumkalziumkonzentration kontrolliert und die Kalziumdosis entsprechend angepasst werden;

Andere Wechselwirkungen: Der hyperglykämische Effekt von Betablockern und Diazoxid kann durch Thiazide verstärkt werden. Anticholinerge Substanzen (z. B. Atropin, Biperiden) können durch eine Verringerung der gastrointestinalen Motilität und eine Verlangsamung der Magenentleerung die Bioverfügbarkeit von Thiaziddiuretika erhöhen. Thiazide können das Risiko von Nebenwirkungen auf Amantadin erhöhen. Thiazide können die renale Ausscheidung von zytotoxischen Arzneimitteln (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat) verringern und deren myelosuppressive Wirkung verstärken.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Die Anwendung von Angiotensin-II Antagonisten (AII-RAs) wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von AII-RAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters ist kontraindiziert (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer im ersten Schwangerschaftstrimester ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Obwohl keine epidemiologischen Daten über das Risiko mit AII-RAs vorliegen, kann ein ähnliches Risiko auch für diese Arzneimittel-Klasse nicht ausgeschlossen werden. Außer wenn die Fortsetzung der Behandlung mit einem AII-RA als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wurde, sollte die Behandlung mit einem AII-RA sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden.

Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem AII-RA während des zweiten und dritten Trimesters fötotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädel-Ossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Sollte es ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester zu einer Exposition mit AII-RAs gekommen sein, werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter AII-RAs eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Thiaziddiuretika passieren die Plazentaschranke und sind im Nabelschnurblut nachweisbar. Sie können zu einer erniedrigten Durchblutung der Plazenta, zu Elektrolytstörungen beim Föten und möglicherweise auch zu anderen Reaktionen führen, die bei Erwachsenen auftraten. Fälle von Thrombozytopenie bei Neugeborenen sowie Gelbsucht bei Föten oder Neugeborenen wurden im Zusammenhang mit einer Thiazidtherapie der Mutter berichtet. Da Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS Hydrochlorothiazid enthält, wird eine Anwendung während des ersten

Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen. Vor einer geplanten Schwangerschaft sollte auf eine geeignete alternative Behandlung umgestellt werden.

Stillzeit:

Da keinerlei Information über die Anwendung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS während der Stillzeit vorhanden ist, wird die Anwendung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht empfohlen und es sollte eine alternative Behandlung vorgezogen werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil während der Stillzeit, insbesondere jedoch während der Stillzeit von Neugeborenen und Frühgeborenen, besitzt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Auf Grund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften ist es jedoch unwahrscheinlich, dass Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS diese Fähigkeit beeinflusst. Beim Bedienen von Kraftfahrzeugen oder Maschinen sollte beachtet werden, dass während der Behandlung eines hohen Blutdrucks gelegentlich Schwindel oder Schläfrigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Irbesartan/Hydrochlorothiazid Kombination:

In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die aus Spontanmeldungen stammen und die in Placebo-kontrollierten Studien mit 898 hypertensiven Patienten, die verschiedene Dosen erhielten (Dosierungsbereich: 37,5 mg/6,25 mg bis 300 mg/25 mg Irbesartan/ Hydrochlorothiazid), beobachtet wurden.

Die Häufigkeit der nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen ist nach folgenden Kriterien definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Nebenwirkungen in Placebo-kontrollierten Studien und Spontanmeldungen*

<i>Untersuchungen:</i>	Häufig:	Anstiege von Blut-Harnstoff-Stickstoff (blood urea nitrogen = BUN), Kreatinin und Kreatinkinase
	Gelegentlich:	Verringerung von Serumkalium und -natrium
<i>Herzerkrankungen:</i>	Gelegentlich:	Synkope, niedriger Blutdruck, Tachykardie, Ödeme
<i>Erkrankungen des Nervensystems:</i>	Häufig:	Schwindel
	Gelegentlich:	Orthostatischer Schwindel
	Unbekannt:	Kopfschmerzen
<i>Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths:</i>	Unbekannt:	Tinnitus
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:</i>	Unbekannt:	Husten
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i>	Häufig:	Übelkeit/Erbrechen
	Gelegentlich:	Durchfall
	Unbekannt:	Verdauungsstörung, Geschmacksstörung
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege:</i>	Häufig:	Abnormales Wasserlassen
	Unbekannt:	Eingeschränkte Nierenfunktion einschließlich vereinzelter Fälle von Nierenversagen bei Risikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewbserkrankungen:</i>	Gelegentlich:	Schwellung der Extremitäten
	Unbekannt:	Arthralgie, Myalgie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:	Unbekannt:	Hyperkaliämie
Gefäßerkrankungen:	Gelegentlich:	Hitzegefühl/Hautrötungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort:	Häufig:	Müdigkeit
Erkrankungen des Immunsystems:	Unbekannt:	Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen wie Angioödem, Ausschlag, Urtikaria
Leber- und Gallenerkrankungen:	Unbekannt:	Hepatitis, abnormale Leberfunktion
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:	Gelegentlich:	Sexuelle Dysfunktion, Änderungen der Libido

* Die Häufigkeit für Nebenwirkungen, die aus Spontameldungen bekannt wurden, wird als "Unbekannt" beschrieben.

Zusätzliche Informationen zu den Einzelkomponenten: Zusätzlich zu den oben aufgeführten Nebenwirkungen für das Kombinationsarzneimittel können andere Nebenwirkungen, die bereits bei einer der Einzelkomponenten berichtet wurden, auch als Nebenwirkungen bei Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS auftreten. Die unten angeführten Tabellen 2 und 3 beschreiben die Nebenwirkungen, die mit den einzelnen Bestandteilen von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS berichtet wurden.

Tabelle 2: Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von **Irbesartan allein** berichtet wurden

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort	Gelegentlich:	Brustschmerzen
--	---------------	----------------

Tabelle 3: Nebenwirkungen (ungeachtet ihres Zusammenhangs mit dem Arzneimittel) die bei der Anwendung von **Hydrochlorothiazid** allein berichtet wurden

Untersuchungen:	Unbekannt:	Elektrolytstörungen (einschließlich Hypokaliämie und Hyponatriämie, siehe Abschnitt 4.4), Hyperurikämie, Glukosurie, Hyperglykämie, Anstieg von Cholesterin und Triglyceride
Herzerkrankungen:	Unbekannt:	Herzrhythmusstörungen
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems:	Unbekannt:	aplastische Anämie, Knochenmarkdepression, Neutropenie/Agranulozytose, hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Nervensystems	Unbekannt:	Vertigo, Parästhesie, Benommenheit, Unruhe
Augenerkrankungen:	Unbekannt:	vorübergehendes verschwommenes Sehen, Xanthopsie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:	Unbekannt:	Atembeschwerden (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:	Unbekannt:	Pankreatitis, Anorexie, Durchfall, Verstopfung, Magenverstimmung, Sialadenitis, Appetitlosigkeit
Erkrankungen der Nieren und Harnwege:	Unbekannt:	Interstitielle Nephritis, Nierenfunktionsstörung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:	Unbekannt:	anaphylaktische Reaktionen, toxische epidermale Nekrolyse, nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis), kutane Lupus erythematodes-ähnliche Reaktionen, Reaktivierung von kutanem Lupus erythematodes, Photosensibilitätsreaktionen, Ausschlag, Urtikaria
Skelettmuskulatur-,	Unbekannt:	Schwäche, Muskelkrämpfe

<i>Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:</i>		
<i>Gefäßerkrankungen:</i>	Unbekannt:	lageabhängige Hypotonie
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort:</i>		
<i>Leber- und Gallenerkrankungen:</i>	Unbekannt:	Gelbsucht (intrahepatischer cholestatischer Ikterus)
<i>Psychiatrische Erkrankungen:</i>	Unbekannt:	Depression, Schlafstörungen

Die dosisabhängigen Nebenwirkungen des Hydrochlorothiazids (insbesondere Elektrolytstörungen) können sich durch Dosissteigerung von Hydrochlorothiazid verstärken.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifischen Informationen zur Behandlung einer Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-Überdosierung. Der Patient sollte sorgfältig überwacht werden und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Die Behandlung richtet sich danach, wie viel Zeit seit der Einnahme verstrichen ist, und nach der Schwere der Symptome. Empfohlen werden u.a. das Herbeiführen von Erbrechen und/oder eine Magenspülung. Die Anwendung von Aktivkohle kann bei der Behandlung einer Überdosierung von Nutzen sein. Serumelektrolyte und -kreatinin sollten häufig kontrolliert werden. Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht und rasch eine Salz- und Volumensubstitution gegeben werden.

Die wahrscheinlichsten Symptome einer Irbesartan-Überdosierung sind vermutlich Hypotonie und Tachykardie; ebenso könnte eine Bradykardie auftreten.

Eine Überdosierung von Hydrochlorothiazid ist verbunden mit Elektrolytverlust (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie) und Dehydrierung infolge exzessiver Diurese. Die häufigsten Anzeichen und Symptome für eine Überdosierung sind Übelkeit und Schläfrigkeit. Hypokaliämie kann bei gleichzeitiger Anwendung von Digitalisglykosiden oder bestimmten Antiarrhythmika zu Muskelkrämpfen und/oder einer Verstärkung von Herzrhythmusstörungen führen.

Irbesartan ist nicht hämodialysierbar. Es ist nicht bekannt, in welchem Ausmaß Hydrochlorothiazid durch Hämodialyse entfernt werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II -Antagonisten, Kombinationen
ATC-Code: C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ist eine Kombination aus einem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Irbesartan, und einem Thiaziddiuretikum, Hydrochlorothiazid. Die Kombination dieser beiden Komponenten zeigt einen additiven antihypertensiven Effekt, d.h. die Kombination senkt den Blutdruck in stärkerem Maße als jede der beiden Komponenten allein.

Irbesartan ist ein potenter, oral wirksamer, selektiver Angiotensin-II-Rezeptorantagonist (Subtyp AT₁). Es blockiert erwartungsgemäß alle Wirkungen von Angiotensin II, die über den AT₁-Rezeptor vermittelt werden, unabhängig vom Ursprung oder Syntheseweg von Angiotensin II. Der selektive Antagonismus des Angiotensin-II (AT₁)-Rezeptors führt zum Anstieg des Plasmarenin- und des Angiotensin-II-Spiegels sowie zum Abfall der Plasmaaldosteronkonzentration. Die Serumkaliumkonzentration wird durch Irbesartan allein im empfohlenen Dosisbereich bei Patienten

ohne Risiko für eine Elektrolytstörung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) nicht signifikant beeinflusst. Irbesartan inhibiert nicht das ACE (Kininase II), ein Enzym, das Angiotensin II bildet und Bradykinin zu inaktiven Metaboliten abbaut. Die Wirksamkeit von Irbesartan ist nicht abhängig von einer Stoffwechselaktivierung.

Hydrochlorothiazid ist ein Thiaziddiuretikum. Der antihypertensive Wirkmechanismus von Thiaziddiuretika ist nicht vollständig bekannt. Thiaziddiuretika beeinflussen die Elektrolyt-Reabsorption in den Nierentubuli, wobei sie die Natrium- und Chloridausscheidung in ungefähr gleichem Maße erhöhen. Die diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid reduziert das Plasmavolumen, erhöht die Plasmareninaktivität und die Aldosteronsekretion und infolgedessen den renalen Kalium- und Bikarbonatverlust und senkt den Serumkaliumspiegel. Vermutlich durch die Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems kann eine gleichzeitige Anwendung von Irbesartan dem Kaliumverlust, der mit diesen Diuretika in Zusammenhang steht, entgegenwirken. Mit Hydrochlorothiazid setzt die Diurese innerhalb von 2 Stunden ein und hält ungefähr 6 bis 12 Stunden an, wobei die maximale Wirkung nach 4 Stunden erreicht ist.

Die Kombination von Hydrochlorothiazid und Irbesartan führt über den gesamten therapeutischen Dosisbereich zu einer additiven dosisabhängigen Blutdrucksenkung. Die zusätzliche Anwendung von 12,5 mg Hydrochlorothiazid zu ein Mal täglich 300 mg Irbesartan bei Patienten, deren Blutdruck mit 300 mg Irbesartan allein nicht ausreichend gesenkt werden konnte, führte nach Bereinigung um den Placebo-Effekt bei minimalem Blutspiegel (24 Stunden nach Anwendung der letzten Dosis) zu einer weiteren Senkung des diastolischen Blutdrucks um 6,1 mmHg. Die Kombination von 300 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid führte zu einer gesamten systolischen/diastolischen Blutdrucksenkung von bis zu 13,6/11,5 mmHg nach Bereinigung um den Placebo-Effekt.

Ein begrenzter Umfang an klinischen Daten (7 von 22 Patienten) weist darauf hin, dass Patienten, deren Blutdruck mit der 300 mg/12,5 mg Kombination nicht ausreichend eingestellt ist, ansprechen können, wenn die Dosis auf 300 mg/25 mg erhöht wird. Bei diesen Patienten wurde sowohl für den systolischen Blutdruck (SBD) als auch den diastolischen Blutdruck (DBD) eine zusätzliche blutdrucksenkende Wirkung beobachtet (systolisch um 13,3 mmHg, diastolisch um 8,3 mmHg).

Die ein Mal tägliche Anwendung von 150 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid führte bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie nach Bereinigung um den Placebo-Effekt bei minimalem Blutspiegel 24 Stunden nach Anwendung der letzten Dosis zu einer durchschnittlichen Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks von 12,9/6,9 mmHg. Die maximale Wirkung trat nach 3-6 Stunden ein. Ambulante Blutdruckmessungen ergaben, dass die kombinierte Anwendung von 150 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid ein Mal täglich zu einer konsistenten Blutdrucksenkung über 24 Stunden mit einer durchschnittlichen Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks um 15,8/10,0 mmHg über 24 Stunden nach Bereinigung um den Placebo-Effekt führt. Der bei ambulanter Blutdruckkontrolle beobachtete Quotient der Wirkung bei minimalem und maximalem Blutspiegel („trough-to-peak“-Wert) von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg betrug 100%. Der beim niedergelassenen Arzt mit Hilfe einer Blutdruckmanschette gemessene „trough-to-peak“-Effekt von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg bzw. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg betrug 68% bzw. 76%. Bei Untersuchung der 24 Stunden-Wirkung zeigte sich keine übermäßige Blutdrucksenkung zum Zeitpunkt der maximalen Wirkung, was für eine sichere und wirksame Blutdrucksenkung über das gesamte Dosierungsintervall bei ein Mal täglicher Anwendung spricht.

Bei Patienten, deren Blutdruck mit 25 mg Hydrochlorothiazid allein nicht ausreichend gesenkt werden konnte, führte die zusätzliche Anwendung von Irbesartan zu einer weiteren durchschnittlichen Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks um 11,1/7,2 mmHg nach Bereinigung um den Placebo-Effekt.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Irbesartan in Kombination mit Hydrochlorothiazid ist nach der ersten Dosis feststellbar und ist innerhalb von 1-2 Wochen deutlich nachweisbar, wobei die maximale Wirkung nach 6 - 8 Wochen erreicht ist. In Langzeitstudien hielt die Wirkung von Irbesartan/Hydrochlorothiazid über ein Jahr an. Obwohl dies mit Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

nicht spezifisch untersucht wurde, wurde ein „Rebound-Hochdruck“ weder mit Irbesartan noch mit Hydrochlorothiazid beobachtet.

Der Effekt der Kombination von Irbesartan und Hydrochlorothiazid auf die Morbidität und Mortalität wurde nicht untersucht. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass eine Langzeitbehandlung mit Hydrochlorothiazid das Risiko der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität senkt.

Die Wirksamkeit von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird durch Alter oder Geschlecht nicht beeinflusst. Wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, kommt es bei Menschen mit dunkler Hautfarbe unter Irbesartan-Monotherapie zu einer geringeren Senkung des Blutdrucks. Wenn Irbesartan in Kombination mit einer niedrigen Dosis Hydrochlorothiazid (z. B. 12,5 mg täglich) angewendet wird, ist der antihypertensive Effekt bei Patienten mit dunkler und heller Hautfarbe vergleichbar.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS als Initialtherapie bei schwerer Hypertonie [definiert als diastolischer Blutdruck im Sitzen (SeDBD) ≥ 110 mmHg] wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, parallel-armigen Studie mit aktiver Vergleichssubstanz über einen Zeitraum von 8 Wochen untersucht. Insgesamt 697 Patienten wurden im Verhältnis 2:1 entweder auf Irbesartan/Hydrochlorothiazid (150 mg/12,5 mg) oder auf Irbesartan (150 mg) randomisiert. Nach einer Woche wurden die Dosen erhöht (ohne die Reaktion auf die niedrige Dosis zu bestimmen) auf Irbesartan/Hydrochlorothiazid 300 mg/25 mg bzw. Irbesartan 300 mg.

58% der Studienteilnehmer waren männlich, das Durchschnittsalter betrug 52,5 Jahre, 13% der Patienten waren 65 Jahre oder älter und nur 2% der Patienten waren 75 Jahre oder älter. 12% der Patienten waren Diabetiker, 34% hatten eine Hyperlipidämie, und die häufigste kardiovaskuläre Begleiterkrankung war stabile Angina pectoris bei 3,5% der Patienten.

Das primäre Studienziel war der Vergleich der Anteile an Patienten, deren diastolischer Blutdruck in Woche 5 der Behandlung ausreichend kontrolliert war (SeDBD < 90 mmHg). 47,2% der Patienten, die die Kombination erhielten, erreichten den Zielblutdruck (SeDBD zum Zeitpunkt des minimalen Blutspiegels < 90 mmHg) verglichen mit 33,2% der Patienten, die nur Irbesartan erhielten ($p = 0,0005$). Der durchschnittliche Blutdruck am Anfang der Studie betrug etwa 172/113 mmHg in beiden Behandlungsarmen. Die durchschnittliche Senkung des Blutdruckes (SeSBD/SeDBD) in der Woche 5 betrug 30,8/24,0 mmHg in der Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Gruppe und 21,1/19,3 mmHg in der Irbesartan-Gruppe ($p < 0,0001$).

Spektrum und Häufigkeit von Nebenwirkungen waren bei den Patienten, die mit der Kombination behandelt wurden, ähnlich dem Nebenwirkungsprofil bei Patienten unter Monotherapie. Während der 8-wöchigen Behandlungszeit wurden in keiner Behandlungsgruppe Synkopen beobachtet. Als Nebenwirkungen wurden bei 0,6% (Kombination) bzw. 0% der Patienten (Monotherapie) Hypotonie und bei 2,8% (Kombination) bzw. 3,1% der Patienten (Monotherapie) Schwindel beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die gleichzeitige Anwendung von Hydrochlorothiazid und Irbesartan hat keinen Effekt auf die Pharmakokinetik der Einzelwirkstoffe.

Irbesartan und Hydrochlorothiazid sind oral wirksame Substanzen und benötigen für ihre Wirkung keine Biotransformation. Nach oraler Anwendung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Irbesartan 60-80% bzw. von Hydrochlorothiazid 50-80%. Gleichzeitige Nahrungseinnahme beeinflusst die Bioverfügbarkeit von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht. Die maximale Plasmakonzentration von Irbesartan ist 1,5-2 Stunden nach oraler Anwendung erreicht, die von Hydrochlorothiazid nach 1-2,5 Stunden.

Die Plasmaeiweißbindung von Irbesartan beträgt etwa 96%, und die Bindung an die zellulären Blutbestandteile ist minimal. Das Verteilungsvolumen von Irbesartan beträgt 53-93 Liter.

Hydrochlorothiazid ist zu 68% an Plasmaproteine gebunden und das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 0,83-1,14 l/kg.

Irbesartan zeigt im Dosisbereich von 10-600 mg eine lineare und dosisproportionale Pharmakokinetik. Ein unterproportionaler Anstieg der Resorption nach oraler Anwendung wurde bei Dosen über 600 mg beobachtet; der zu Grunde liegende Mechanismus ist unbekannt. Die Gesamtkörperclearance und die renale Clearance beträgt 157-176 bzw. 3,0-3,5 ml/min. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Irbesartan beträgt 11-15 Stunden. Die Steady-State-Plasmakonzentration wird 3 Tage nach Beginn eines Dosierungsschemas mit ein Mal täglicher Anwendung erreicht. Nach wiederholter ein Mal täglicher Anwendung wird nur eine geringe Akkumulation von Irbesartan (< 20%) beobachtet. In einer Studie wurden bei weiblichen Patienten mit Bluthochdruck etwas höhere Plasmakonzentrationen von Irbesartan beobachtet. Es bestand jedoch kein Unterschied in der Halbwertszeit und Akkumulation von Irbesartan. Bei weiblichen Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Ebenso waren bei älteren Probanden (≥ 65 Jahre) die AUC- und $C_{\max}$ -Werte etwas höher als bei jungen Probanden (18-40 Jahre). Die terminale Halbwertszeit war jedoch nicht wesentlich verändert. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die durchschnittliche Plasmahalbwertszeit von Hydrochlorothiazid beträgt 5-15 Stunden.

Nach oraler oder intravenöser Anwendung von ^{14}C -Irbesartan gehen 80-85% der Radioaktivität im Plasma auf unverändertes Irbesartan zurück. Irbesartan wird durch die Leber mittels Glukuronidkonjugation und Oxidation metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist Irbesartanglukuronid (ungefähr 6%). *In vitro*-Studien zeigen, dass Irbesartan in erster Linie durch das Cytochrom P450-Enzym CYP2C9 oxidiert wird; der Effekt von Isoenzym CYP3A4 ist vernachlässigbar. Irbesartan und seine Metaboliten werden sowohl über die Galle als auch über die Nieren ausgeschieden. Nach oraler und nach intravenöser Anwendung von ^{14}C -Irbesartan werden etwa 20% der Radioaktivität im Urin, der Rest in den Faeces wiedergefunden. Weniger als 2% der angewendeten Dosis werden als unverändertes Irbesartan im Urin ausgeschieden. Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert, sondern rasch renal eliminiert. Mindestens 61% der oralen Dosis werden innerhalb von 24 Stunden unverändert ausgeschieden. Hydrochlorothiazid passiert die Plazentaschranke, jedoch nicht die Blut-Hirn-Schranke, und wird in die Muttermilch ausgeschieden.

Eingeschränkte Nierenfunktion: Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Patienten unter Hämodialyse ist die Pharmakokinetik von Irbesartan nicht wesentlich verändert. Irbesartan ist nicht hämodialysierbar. Es wird berichtet, dass die Eliminationshalbwertszeit von Hydrochlorothiazid bei Patienten mit einer Kreatininclearance < 20 ml/min auf 21 Stunden ansteigt.

Eingeschränkte Leberfunktion: Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberzirrhose ist die Pharmakokinetik von Irbesartan nicht wesentlich verändert. Studien bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen wurden nicht durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Irbesartan/Hydrochlorothiazid: Die potenzielle Toxizität der Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Kombination nach oraler Verabreichung wurde bei Ratten und Makaken in bis zu 6 Monate dauernden Studien untersucht. Es ergaben sich keine toxikologischen Befunde, die für den therapeutischen Einsatz beim Menschen relevant sind.

Die folgenden Veränderungen, die bei Ratten und Makaken, die eine Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Kombination von 10/10 bzw. 90/90 mg/kg/Tag erhielten, beobachtet wurden, wurden auch mit einem der beiden Arzneimittel allein beobachtet und/oder waren Folge der Blutdrucksenkung (es wurden keine signifikanten toxikologischen Interaktionen beobachtet):

- Nierenveränderungen, charakterisiert durch einen leichten Anstieg von Serumharnstoff und -kreatinin, und Hyperplasie/Hypertrophie des juxtaglomerulären Apparates als direkte Folge der Wechselwirkung von Irbesartan mit dem Renin-Angiotensin-System;
- eine leichte Verringerung der Erythrozytenparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit);
- Verfärbung des Magens, Ulzera und fokale Nekrosen der Magenschleimhaut wurden bei einigen Ratten in einer 6-Monats-Toxizitätsstudie mit Irbesartan 90 mg/kg/Tag, Hydrochlorothiazid

90 mg/kg/Tag und Irbesartan/Hydrochlorothiazid 10/10 mg/kg/Tag beobachtet. Diese Läsionen wurden nicht bei Makaken beobachtet;

- Verringerungen des Serumkaliumspiegels durch Hydrochlorothiazid, die teilweise verhindert wurden, wenn Hydrochlorothiazid in Kombination mit Irbesartan verabreicht wurde.

Die meisten der oben genannten Effekte scheinen auf der pharmakologischen Aktivität von Irbesartan zu beruhen (Blockade der Angiotensin-II-induzierten Hemmung der Reninfreisetzung mit Stimulation der Renin-produzierenden Zellen) und treten auch mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern auf. Diese Befunde scheinen für den Einsatz therapeutischer Dosen von Irbesartan/Hydrochlorothiazid beim Menschen nicht relevant zu sein.

Bei Ratten wurden nach kombinierter Gabe von Irbesartan und Hydrochlorothiazid in für das Muttertier toxischen Dosierungen keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Die Wirkungen der Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Kombination auf die Fertilität wurden in Tierversuchen nicht untersucht, da es weder bei Tieren noch bei Menschen Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität mit Irbesartan oder Hydrochlorothiazid allein gibt. Eine Beeinträchtigung der Fertilitätsparameter wurde jedoch im Tierversuch mit einem anderen Angiotensin-II-Antagonisten allein beobachtet. Dies wurde auch mit niedrigeren Dosen dieses anderen Angiotensin-II-Antagonisten in Kombination mit Hydrochlorothiazid beobachtet.

Es gab keine Hinweise auf eine mutagene oder klastogene Wirkung der Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Kombination. Das kanzerogene Potenzial von Irbesartan und Hydrochlorothiazid in Kombination wurde in Tierversuchen nicht untersucht.

Irbesartan: Bei klinisch relevanten Dosen gibt es keine Hinweise auf eine anomale systemische Toxizität oder Toxizität am Zielorgan. In präklinischen Sicherheitsstudien verursachten hohe Dosen von Irbesartan (≥ 250 mg/kg/Tag bei Ratten und ≥ 100 mg/kg/Tag bei Makaken) eine Reduzierung der roten Blutzellparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit). Bei sehr hohen Dosen (≥ 500 mg/kg/Tag) verursachte Irbesartan bei Ratten und Makaken degenerative Veränderungen der Nieren (wie interstitielle Nephritis, tubuläre Hyperplasie, Basophilie der Tubuli, erhöhte Serumkonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin); dies ist vermutlich die Folge des blutdrucksenkenden Effektes des Arzneimittels, welcher zu einer verminderten renalen Perfusion führt. Außerdem verursachte Irbesartan eine Hyperplasie/Hypertrophie der juxtaglomerulären Zellen (bei Ratten bei ≥ 90 mg/kg/Tag, bei Makaken bei ≥ 10 mg/kg/Tag). Es wurde angenommen, dass alle diese Veränderungen auf die pharmakologischen Wirkungen von Irbesartan zurückzuführen waren. Im therapeutischen Dosisbereich von Irbesartan beim Menschen scheint die Hyperplasie/Hypertrophie der renalen juxtaglomerulären Zellen nicht relevant zu sein.

Es gibt keine Hinweise auf eine mutagene, klastogene oder kanzerogene Wirkung.

Untersuchungen bei Tieren mit Irbesartan zeigten reversible toxische Wirkungen (Vergrößerung des Nierenbeckens, Hydroureter oder subkutane Ödeme) bei Föten von Ratten, die sich nach der Geburt zurückbildeten. Bei Kaninchen wurden nach Dosen, die zu einer deutlichen Toxizität beim Muttertier, einschließlich Tod, führten, Aborte und Resorption in der Frühphase festgestellt. Bei Ratten und Kaninchen wurde keine teratogene Wirkung beobachtet.

Hydrochlorothiazid: Obwohl einige Versuchsmodelle den Verdacht auf eine genotoxische oder kanzerogene Wirkung ergeben haben, haben umfassende Erfahrungen beim Menschen keinen Zusammenhang zwischen der Anwendung dieser Substanz und einer Zunahme von Neoplasmen ergeben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose

Croscarmellose-Natrium

Hypromellose
Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug:
Lactose Monohydrat
Hypromellose
Titandioxid
Macrogol 3000
Eisen(III)-oxid und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O
Carnaubawachs.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachtel mit 14 Filmtabletten; 1 Blisterstreifen mit 14 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern.

Faltschachtel mit 28 Filmtabletten; 2 Blisterstreifen zu je 14 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern.

Faltschachtel mit 56 Filmtabletten; 4 Blisterstreifen zu je 14 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern.

Faltschachtel mit 84 Filmtabletten; 6 Blisterstreifen zu je 14 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern.

Faltschachtel mit 98 Filmtabletten; 7 Blisterstreifen zu je 14 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern.

Faltschachtel mit 56 x 1 Filmtabletten; 7 Blisterstreifen zu je 8 x 1 Filmtabletten in perforierten PVC/PVDC/Aluminium-Blistern zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/06/369/017-022

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 19. Januar 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg Filmtabletten.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 300 mg Irbesartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil:

Jede Filmtablette enthält 53,3 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Rosafarbene, bikonvexe, oval geformte Tablette mit Prägung, auf der einen Seite ein Herz und auf der anderen Seite die Zahl 2788.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der essenziellen Hypertonie.

Diese fixe Kombination ist indiziert bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Irbesartan oder Hydrochlorothiazid allein nicht ausreichend gesenkt werden konnte (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kann ein Mal täglich unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Eine individuelle Dosiseinstellung (Dosistitration) mit den Einzelsubstanzen (d.h. Irbesartan und Hydrochlorothiazid) ist zu empfehlen.

Wenn klinisch vertretbar, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Hydrochlorothiazid oder Irbesartan 150 mg allein nicht ausreichend eingestellt ist;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Irbesartan 300 mg oder Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg nicht ausreichend eingestellt ist.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg nicht ausreichend eingestellt ist.

Höhere Dosierungen als 300 mg Irbesartan/25 mg Hydrochlorothiazid ein Mal täglich werden nicht empfohlen.

Wenn erforderlich, kann Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS zusammen mit einem anderen blutdrucksenkenden Arzneimittel angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Eingeschränkte Nierenfunktion: Wegen seines Bestandteils Hydrochlorothiazid wird Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung

(Kreatininclearance < 30 ml/min) empfohlen. Bei diesen Patienten sind Schleifendiuretika vorzuziehen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einer Kreatininclearance ≥ 30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion nicht indiziert. Thiaziddiuretika sollten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht eingesetzt werden. Eine Dosisanpassung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ist bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten: Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS erforderlich.

Pädiatrische Patienten: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1) oder gegen andere Sulfonamid-Derivate (Hydrochlorothiazid ist ein Sulfonamid-Derivat)
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatininclearance < 30 ml/min)
- Therapieresistente Hypokaliämie, Hyperkalzämie
- Stark eingeschränkte Leberfunktion, biliäre Leberzirrhose und Cholestase

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypotonie - Patienten mit Volumenmangel: Die Anwendung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wurde in seltenen Fällen mit dem Auftreten einer symptomatischen Hypotonie bei Patienten mit Bluthochdruck ohne weitere Risikofaktoren für eine Hypotonie in Verbindung gebracht. Erwartungsgemäß kann eine symptomatische Hypotonie bei Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel durch hoch dosierte Diuretikabehandlung, salzarme Kost, Durchfall oder Erbrechen auftreten. Solche Zustände sollten vor Beginn einer Therapie mit Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ausgeglichen werden.

Nierenarterienstenose - Renovaskuläre Hypertonie: Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei Einzelniere, die mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko einer schweren Hypotonie und Niereninsuffizienz. Obwohl dies für Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht belegt ist, ist ein ähnlicher Effekt zu erwarten.

Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation: Wenn Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle des Serumkalium-, -kreatinin- und -harnsäurespiegels empfohlen. Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bei Patienten kurz nach Nierentransplantation vor. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance < 30 ml/min) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann bei Anwendung von Thiaziddiuretika eine Azotämie auftreten. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einer Kreatininclearance ≥ 30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Dennoch sollte diese fixe Kombination bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance ≥ 30 ml/min, aber < 60 ml/min) mit Vorsicht angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion: Thiaziddiuretika sollten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder fortgeschrittener Lebererkrankung nur mit Vorsicht angewendet werden, da

geringfügige Änderungen des Flüssigkeits- oder Elektrolytspiegels zu einem Coma hepaticum führen können. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine klinischen Erfahrungen mit Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vor.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie: Wie bei anderen Vasodilatoren ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie besondere Vorsicht angezeigt.

Primärer Aldosteronismus: Patienten mit primärem Aldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertensiva an, deren Wirkung auf der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht. Daher wird die Anwendung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht empfohlen.

Metabolische und endokrine Effekte: Eine Therapie mit Thiaziddiuretika kann zu einer Verschlechterung der Glukosetoleranz führen. Bei Diabetikern ist unter Umständen eine Anpassung der Insulindosis oder der Dosierung von oralen Antidiabetika erforderlich. Unter einer Therapie mit Thiaziddiuretika kann ein latenter Diabetes mellitus manifest werden.

Eine Erhöhung des Cholesterin- oder Triglyceridspiegels wurde mit einer Thiaziddiuretika-Behandlung in Verbindung gebracht, wobei aber unter einer Dosis von 12,5 mg, wie in Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS enthalten, nur geringe oder keine derartigen Effekte berichtet wurden. Bei bestimmten Patienten kann unter Behandlung mit Thiaziddiuretika eine Hyperurikämie auftreten oder ein Gichtanfall ausgelöst werden.

Elektrolytstörungen: Wie bei allen Patienten unter Diuretikatherapie sollten in angemessenen Intervallen die Serumelektrolytspiegel bestimmt werden.

Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt (Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose) hervorrufen. Warnzeichen für eine Störung im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt sind Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie, Schläfrigkeit, Unruhe, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Muskelschwäche, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wie Übelkeit oder Erbrechen.

Obwohl sich unter Thiaziddiuretika eine Hypokaliämie entwickeln kann, kann die gleichzeitige Gabe von Irbesartan eine diuretikainduzierte Hypokaliämie reduzieren. Das Risiko einer Hypokaliämie ist am größten bei Patienten mit Leberzirrhose, Patienten unter forcierter Diurese, Patienten mit unzureichender oraler Elektrolytzufuhr und Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Corticosteroiden oder ACTH. Umgekehrt kann durch Irbesartan, eine Wirkkomponente von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, eine Hyperkaliämie auftreten, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus. Bei Risikopatienten wird eine entsprechende Überwachung der Serumkaliumspiegel empfohlen. Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate oder Salzersatzpräparate, die Kalium enthalten, sollten mit Vorsicht zusammen mit Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Es gibt keine Hinweise darauf, dass Irbesartan eine diuretikainduzierte Hyponatriämie verringert oder verhindert. Ein Chloridmangel ist im Allgemeinen leicht ausgeprägt und muss nicht behandelt werden. Thiaziddiuretika können die renale Kalziumausscheidung vermindern und vorübergehend zu einer leichten Erhöhung des Serumkalziumspiegels führen, auch wenn keine Störung des Kalziumstoffwechsels bekannt ist. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Zeichen für einen versteckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiaziddiuretika sollten vor einer Kontrolle der Funktion der Nebenschilddrüsen abgesetzt werden.

Thiaziddiuretika erhöhen die renale Ausscheidung von Magnesium. Dies kann eine Hypomagnesiämie hervorrufen.

Lithium: Die Kombination von Lithium und Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Dopingtest: Hydrochlorothiazid, das in diesem Arzneimittel enthalten ist, könnte bei einem Dopingtest zu einem positiven Analyseergebnis führen.

Allgemein: Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion vorwiegend von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängig ist (z. B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder vorbestehender Nierenkrankheit einschließlich einer Nierenarterienstenose), wurde eine Behandlung mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, die dieses System beeinflussen, mit akuter Hypotonie, Azotämie, Oligurie und selten mit einem akuten Nierenversagen in Zusammenhang gebracht. Wie bei jedem blutdrucksenkenden Arzneimittel könnte ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie oder ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Hydrochlorothiazid können bei Patienten mit und ohne anamnestisch bekannter Allergie oder Bronchialasthma auftreten, sind aber bei Patienten, bei denen dies in der Anamnese bekannt ist, eher wahrscheinlich.

Eine Verschlechterung oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes wurde unter Thiaziddiuretika berichtet.

Fälle von Photosensibilitätsreaktionen wurden nach Einnahme von Thiaziddiuretika berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn eine Photosensibilitätsreaktion während der Behandlung auftritt, wird empfohlen, die Behandlung zu beenden. Wenn eine weitere Einnahme des Diuretikums als notwendig erachtet wird, wird empfohlen, dem Sonnenlicht oder künstlicher UVA-Strahlung ausgesetzte Hautpartien zu schützen.

Schwangerschaft: Die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AII-RAs) sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem AII-RA nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wurde, sollte die Behandlung mit einem AII-RA sofort abgesetzt und, falls erforderlich, mit einer alternativen antihypertensiven Behandlung begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.6).

Lactose: Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Andere Antihypertonika: Der antihypertensive Effekt von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kann durch gleichzeitige Anwendung anderer blutdrucksenkender Mittel verstärkt werden. Irbesartan und Hydrochlorothiazid (in Dosierungen bis zu 300 mg Irbesartan/25 mg Hydrochlorothiazid) wurden problemlos mit anderen blutdrucksenkenden Mitteln, einschließlich Kalziumkanalblockern und Betablockern angewendet. Eine Vorbehandlung mit hohen Dosen von Diuretika kann bei Beginn der Therapie mit Irbesartan mit oder ohne Thiaziddiuretika zu Volumenmangel und zum Risiko eines Blutdruckabfalls führen, wenn der Volumenmangel nicht zuvor ausgeglichen wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Lithium: Ein reversibler Anstieg der Serumlithiumkonzentration und deren Toxizität wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium und Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern berichtet. Für Irbesartan wurden ähnliche Wirkungen bisher sehr selten berichtet. Außerdem wird die renale Lithiumclearance durch Thiaziddiuretika reduziert. Deshalb kann das Risiko einer Lithiumtoxizität durch Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS erhöht werden. Daher wird die Kombination von Lithium und Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn sich die Kombination als notwendig herausstellt, wird eine sorgfältige Kontrolle der Serumlithiumspiegel empfohlen.

Arzneimittel, die den Kaliumhaushalt beeinflussen: Der durch Hydrochlorothiazid hervorgerufene Kaliumverlust wird durch die kaliumsparende Wirkung von Irbesartan abgeschwächt. Es könnte jedoch erwartet werden, dass diese Wirkung von Hydrochlorothiazid auf das Serumkalium durch andere Arzneimittel, die mit Kaliumverlust und Hypokaliämie in Verbindung gebracht werden (z. B. andere kaliuretische Diuretika, Laxanzien, Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G-Natrium),

verstärkt wird. Umgekehrt kann laut Erfahrungen mit anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-System hemmen, die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, Salzersatzpräparaten, die Kalium enthalten, oder anderen Arzneimitteln, die eine Erhöhung des Serumkaliumspiegels verursachen können (z. B. Heparin-Natrium), zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Eine angemessene Überwachung des Serumkaliums bei Risikopatienten wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die durch Störungen im Serumkaliumhaushalt beeinflusst werden: Eine regelmäßige Kontrolle des Serumkaliums wird bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die durch Störungen im Serumkaliumhaushalt beeinflusst werden, empfohlen (z. B. Digitalisglykoside, Antiarrhythmika).

Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel: Wenn Angiotensin-II-Antagonisten gleichzeitig mit nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln [d.h. selektiven COX-2 Hemmern, Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag) und nichtselektiven NSAIDs] angewendet werden, kann eine Minderung der antihypertensiven Wirkung auftreten.

Wie bei ACE Hemmern kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Antagonisten und NSAIDs zu einem erhöhten Risiko einer sich verschlechternden Nierenfunktion, einschließlich akuten Nierenversagens und zu einem Anstieg des Serumkaliums besonders bei Patienten mit bereits bestehender stark eingeschränkter Nierenfunktion führen. Die gleichzeitige Anwendung sollte, besonders bei älteren Patienten, mit Vorsicht erfolgen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen. Eine Überwachung der Nierenfunktion sollte zu Beginn und in regelmäßigen Abständen während der Begleittherapie in Betracht gezogen werden.

Weitere Angaben zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Irbesartan: In klinischen Studien wurde die Pharmakokinetik von Irbesartan nicht durch Hydrochlorothiazid beeinflusst. Irbesartan wird hauptsächlich durch CYP2C9 und in geringerem Maße durch Glukuronidierung metabolisiert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Irbesartan und Warfarin, einem Arzneimittel, das durch CYP2C9 metabolisiert wird, wurde keine signifikante pharmakokinetische oder pharmakodynamische Wechselwirkung beobachtet. Die Auswirkungen von CYP2C9-Induktoren wie Rifampicin auf die Pharmakokinetik von Irbesartan wurden nicht evaluiert. Die Pharmakokinetik von Digoxin wurde durch die gemeinsame Anwendung mit Irbesartan nicht verändert.

Weitere Angaben zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid: Bei gleichzeitiger Anwendung können die folgenden Interaktionen mit Thiaziddiuretika auftreten:

Alkohol: Orthostatische Hypotonie kann verstärkt werden;

Antidiabetika (orale Antidiabetika und Insulin): Eine Dosisanpassung von Antidiabetika kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4);

Cholestyramin- und Colestipol-Harze: Bei gleichzeitiger Anwendung von Anionenaustauscherharzen kann die Resorption von Hydrochlorothiazid beeinträchtigt sein;

Corticosteroide, ACTH: Elektrolytverlust, insbesondere Hypokaliämie, kann verstärkt werden;

Digitalisglykoside: Eine thiazidinduzierte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie begünstigt das Auftreten digitalisinduzierter Herzrhythmusstörungen (siehe Abschnitt 4.4);

Nichtsteroidale Antiphlogistika: Bei einigen Patienten kann der diuretische, natriuretische und blutdrucksenkende Effekt von Thiaziddiuretika durch nichtsteroidale Antiphlogistika reduziert werden;

Sympathomimetika (z. B. Noradrenalin): Die Wirkung von Sympathomimetika kann vermindert werden; dies ist jedoch nicht genügend ausgeprägt, um ihre Anwendung auszuschließen;

Muskelrelaxanzen, nicht depolarisierend (z. B. Tubocurarin): Die Wirkung von nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzen kann durch Hydrochlorothiazid verstärkt werden;

Arzneimittel gegen Gicht: Eine Dosisanpassung von Arzneimitteln gegen Gicht kann notwendig sein, da Hydrochlorothiazid zu einem Anstieg der Harnsäure im Serum führen kann. Eine Dosiserhöhung von Probenecid oder Sulfinpyrazon kann notwendig werden. Die gleichzeitige Anwendung von Thiaziddiuretika kann zu einer erhöhten Inzidenz von Hypersensitivitätsreaktionen auf Allopurinol führen;

Kalziumsalze: Auf Grund einer verminderten Ausscheidung können Thiaziddiuretika zu einem Anstieg der Serumkalziumkonzentration führen. Falls eine Verschreibung von Kalziumergänzungspräparaten oder kalziumsparenden Arzneimitteln (z. B. eine Vitamin D-Behandlung) notwendig ist, sollten die Serumkalziumkonzentration kontrolliert und die Kalziumdosis entsprechend angepasst werden;

Andere Wechselwirkungen: Der hyperglykämische Effekt von Betablockern und Diazoxid kann durch Thiazide verstärkt werden. Anticholinerge Substanzen (z. B. Atropin, Biperiden) können durch eine Verringerung der gastrointestinalen Motilität und eine Verlangsamung der Magenentleerung die Bioverfügbarkeit von Thiaziddiuretika erhöhen. Thiazide können das Risiko von Nebenwirkungen auf Amantadin erhöhen. Thiazide können die renale Ausscheidung von zytotoxischen Arzneimitteln (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat) verringern und deren myelosuppressive Wirkung verstärken.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Die Anwendung von Angiotensin-II Antagonisten (AII-RAs) wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von AII-RAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters ist kontraindiziert (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer im ersten Schwangerschaftstrimester ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Obwohl keine epidemiologischen Daten über das Risiko mit AII-RAs vorliegen, kann ein ähnliches Risiko auch für diese Arzneimittel-Klasse nicht ausgeschlossen werden. Außer wenn die Fortsetzung der Behandlung mit einem AII-RA als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wurde, sollte die Behandlung mit einem AII-RA sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden.

Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem AII-RA während des zweiten und dritten Trimesters fötotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädel-Ossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Sollte es ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester zu einer Exposition mit AII-RAs gekommen sein, werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter AII-RAs eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Thiaziddiuretika passieren die Plazentaschranke und sind im Nabelschnurblut nachweisbar. Sie können zu einer erniedrigten Durchblutung der Plazenta, zu Elektrolytstörungen beim Fötus und möglicherweise auch zu anderen Reaktionen führen, die bei Erwachsenen auftraten. Fälle von Thrombozytopenie bei Neugeborenen sowie Gelbsucht bei Fötus oder Neugeborenen wurden im Zusammenhang mit einer Thiazidtherapie der Mutter berichtet. Da Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS Hydrochlorothiazid enthält, wird eine Anwendung während des ersten

Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen. Vor einer geplanten Schwangerschaft sollte auf eine geeignete alternative Behandlung umgestellt werden.

Stillzeit:

Da keinerlei Information über die Anwendung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS während der Stillzeit vorhanden ist, wird die Anwendung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht empfohlen und es sollte eine alternative Behandlung vorgezogen werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil während der Stillzeit, insbesondere jedoch während der Stillzeit von Neugeborenen und Frühgeborenen, besitzt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Auf Grund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften ist es jedoch unwahrscheinlich, dass Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS diese Fähigkeit beeinflusst. Beim Bedienen von Kraftfahrzeugen oder Maschinen sollte beachtet werden, dass während der Behandlung eines hohen Blutdrucks gelegentlich Schwindel oder Schläfrigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Irbesartan/Hydrochlorothiazid Kombination:

In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die aus Spontanmeldungen stammen und die in Placebo-kontrollierten Studien mit 898 hypertensiven Patienten, die verschiedene Dosen erhielten (Dosierungsbereich: 37,5 mg/6,25 mg bis 300 mg/25 mg Irbesartan/ Hydrochlorothiazid), beobachtet wurden.

Die Häufigkeit der nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen ist nach folgenden Kriterien definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Nebenwirkungen in Placebo-kontrollierten Studien und Spontanmeldungen*

<i>Untersuchungen:</i>	Häufig:	Anstiege von Blut-Harnstoff-Stickstoff (blood urea nitrogen = BUN), Kreatinin und Kreatinkinase
	Gelegentlich:	Verringerung von Serumkalium und -natrium
<i>Herzerkrankungen:</i>	Gelegentlich:	Synkope, niedriger Blutdruck, Tachykardie, Ödeme
<i>Erkrankungen des Nervensystems:</i>	Häufig:	Schwindel
	Gelegentlich:	Orthostatischer Schwindel
	Unbekannt:	Kopfschmerzen
<i>Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths:</i>	Unbekannt:	Tinnitus
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:</i>	Unbekannt:	Husten
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i>	Häufig:	Übelkeit/Erbrechen
	Gelegentlich:	Durchfall
	Unbekannt:	Verdauungsstörung, Geschmacksstörung
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege:</i>	Häufig:	Abnormales Wasserlassen
	Unbekannt:	Eingeschränkte Nierenfunktion einschließlich vereinzelter Fälle von Nierenversagen bei Risikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewbserkrankungen:</i>	Gelegentlich:	Schwellung der Extremitäten
	Unbekannt:	Arthralgie, Myalgie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:	Unbekannt:	Hyperkaliämie
Gefäßerkrankungen:	Gelegentlich:	Hitzegefühl/Hautrötungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort:	Häufig:	Müdigkeit
Erkrankungen des Immunsystems:	Unbekannt:	Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen wie Angioödem, Ausschlag, Urtikaria
Leber- und Gallenerkrankungen:	Unbekannt:	Hepatitis, abnormale Leberfunktion
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:	Gelegentlich:	Sexuelle Dysfunktion, Änderungen der Libido

* Die Häufigkeit für Nebenwirkungen, die aus Spontameldungen bekannt wurden, wird als "Unbekannt" beschrieben.

Zusätzliche Informationen zu den Einzelkomponenten: Zusätzlich zu den oben aufgeführten Nebenwirkungen für das Kombinationsarzneimittel können andere Nebenwirkungen, die bereits bei einer der Einzelkomponenten berichtet wurden, auch als Nebenwirkungen bei Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS auftreten. Die unten angeführten Tabellen 2 und 3 beschreiben die Nebenwirkungen, die mit den einzelnen Bestandteilen von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS berichtet wurden.

Tabelle 2: Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von **Irbesartan allein** berichtet wurden

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort	Gelegentlich:	Brustschmerzen
--	---------------	----------------

Tabelle 3: Nebenwirkungen (ungeachtet ihres Zusammenhangs mit dem Arzneimittel) die bei der Anwendung von **Hydrochlorothiazid** allein berichtet wurden

Untersuchungen:	Unbekannt:	Elektrolytstörungen (einschließlich Hypokaliämie und Hyponatriämie, siehe Abschnitt 4.4), Hyperurikämie, Glukosurie, Hyperglykämie, Anstieg von Cholesterin und Triglyceride
Herzerkrankungen:	Unbekannt:	Herzrhythmusstörungen
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems:	Unbekannt:	aplastische Anämie, Knochenmarkdepression, Neutropenie/Agranulozytose, hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Nervensystems	Unbekannt:	Vertigo, Parästhesie, Benommenheit, Unruhe
Augenerkrankungen:	Unbekannt:	vorübergehendes verschwommenes Sehen, Xanthopsie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:	Unbekannt:	Atembeschwerden (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:	Unbekannt:	Pankreatitis, Anorexie, Durchfall, Verstopfung, Magenverstimmung, Sialadenitis, Appetitlosigkeit
Erkrankungen der Nieren und Harnwege:	Unbekannt:	Interstitielle Nephritis, Nierenfunktionsstörung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:	Unbekannt:	anaphylaktische Reaktionen, toxische epidermale Nekrolyse, nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis), kutane Lupus erythematodes-ähnliche Reaktionen, Reaktivierung von kutanem Lupus erythematodes, Photosensibilitätsreaktionen, Ausschlag, Urtikaria
Skelettmuskulatur-,	Unbekannt:	Schwäche, Muskelkrämpfe

<i>Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:</i>		
<i>Gefäßerkrankungen:</i>	Unbekannt:	lageabhängige Hypotonie
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort:</i>		
<i>Leber- und Gallenerkrankungen:</i>	Unbekannt:	Gelbsucht (intrahepatischer cholestatischer Ikterus)
<i>Psychiatrische Erkrankungen:</i>	Unbekannt:	Depression, Schlafstörungen

Die dosisabhängigen Nebenwirkungen des Hydrochlorothiazids (insbesondere Elektrolytstörungen) können sich durch Dosissteigerung von Hydrochlorothiazid verstärken.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifischen Informationen zur Behandlung einer Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-Überdosierung. Der Patient sollte sorgfältig überwacht werden und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Die Behandlung richtet sich danach, wie viel Zeit seit der Einnahme verstrichen ist, und nach der Schwere der Symptome. Empfohlen werden u.a. das Herbeiführen von Erbrechen und/oder eine Magenspülung. Die Anwendung von Aktivkohle kann bei der Behandlung einer Überdosierung von Nutzen sein. Serumelektrolyte und -kreatinin sollten häufig kontrolliert werden. Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht und rasch eine Salz- und Volumensubstitution gegeben werden.

Die wahrscheinlichsten Symptome einer Irbesartan-Überdosierung sind vermutlich Hypotonie und Tachykardie; ebenso könnte eine Bradykardie auftreten.

Eine Überdosierung von Hydrochlorothiazid ist verbunden mit Elektrolytverlust (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie) und Dehydrierung infolge exzessiver Diurese. Die häufigsten Anzeichen und Symptome für eine Überdosierung sind Übelkeit und Schläfrigkeit. Hypokaliämie kann bei gleichzeitiger Anwendung von Digitalisglykosiden oder bestimmten Antiarrhythmika zu Muskelkrämpfen und/oder einer Verstärkung von Herzrhythmusstörungen führen.

Irbesartan ist nicht hämodialysierbar. Es ist nicht bekannt, in welchem Ausmaß Hydrochlorothiazid durch Hämodialyse entfernt werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II -Antagonisten, Kombinationen
ATC-Code: C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ist eine Kombination aus einem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Irbesartan, und einem Thiaziddiuretikum, Hydrochlorothiazid. Die Kombination dieser beiden Komponenten zeigt einen additiven antihypertensiven Effekt, d.h. die Kombination senkt den Blutdruck in stärkerem Maße als jede der beiden Komponenten allein.

Irbesartan ist ein potenter, oral wirksamer, selektiver Angiotensin-II-Rezeptorantagonist (Subtyp AT₁). Es blockiert erwartungsgemäß alle Wirkungen von Angiotensin II, die über den AT₁-Rezeptor vermittelt werden, unabhängig vom Ursprung oder Syntheseweg von Angiotensin II. Der selektive Antagonismus des Angiotensin-II (AT₁)-Rezeptors führt zum Anstieg des Plasminogen- und des Angiotensin-II-Spiegels sowie zum Abfall der Plasmaaldosteronkonzentration. Die Serumkaliumkonzentration wird durch Irbesartan allein im empfohlenen Dosisbereich bei Patienten

ohne Risiko für eine Elektrolytstörung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) nicht signifikant beeinflusst. Irbesartan inhibiert nicht das ACE (Kininase II), ein Enzym, das Angiotensin II bildet und Bradykinin zu inaktiven Metaboliten abbaut. Die Wirksamkeit von Irbesartan ist nicht abhängig von einer Stoffwechselaktivierung.

Hydrochlorothiazid ist ein Thiaziddiuretikum. Der antihypertensive Wirkmechanismus von Thiaziddiuretika ist nicht vollständig bekannt. Thiaziddiuretika beeinflussen die Elektrolyt-Reabsorption in den Nierentubuli, wobei sie die Natrium- und Chloridausscheidung in ungefähr gleichem Maße erhöhen. Die diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid reduziert das Plasmavolumen, erhöht die Plasmareninaktivität und die Aldosteronsekretion und infolgedessen den renalen Kalium- und Bikarbonatverlust und senkt den Serumkaliumspiegel. Vermutlich durch die Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems kann eine gleichzeitige Anwendung von Irbesartan dem Kaliumverlust, der mit diesen Diuretika in Zusammenhang steht, entgegenwirken. Mit Hydrochlorothiazid setzt die Diurese innerhalb von 2 Stunden ein und hält ungefähr 6 bis 12 Stunden an, wobei die maximale Wirkung nach 4 Stunden erreicht ist.

Die Kombination von Hydrochlorothiazid und Irbesartan führt über den gesamten therapeutischen Dosisbereich zu einer additiven dosisabhängigen Blutdrucksenkung. Die zusätzliche Anwendung von 12,5 mg Hydrochlorothiazid zu ein Mal täglich 300 mg Irbesartan bei Patienten, deren Blutdruck mit 300 mg Irbesartan allein nicht ausreichend gesenkt werden konnte, führte nach Bereinigung um den Placebo-Effekt bei minimalem Blutspiegel (24 Stunden nach Anwendung der letzten Dosis) zu einer weiteren Senkung des diastolischen Blutdrucks um 6,1 mmHg. Die Kombination von 300 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid führte zu einer gesamten systolischen/diastolischen Blutdrucksenkung von bis zu 13,6/11,5 mmHg nach Bereinigung um den Placebo-Effekt.

Ein begrenzter Umfang an klinischen Daten (7 von 22 Patienten) weist darauf hin, dass Patienten, deren Blutdruck mit der 300 mg/12,5 mg Kombination nicht ausreichend eingestellt ist, ansprechen können, wenn die Dosis auf 300 mg/25 mg erhöht wird. Bei diesen Patienten wurde sowohl für den systolischen Blutdruck (SBD) als auch den diastolischen Blutdruck (DBD) eine zusätzliche blutdrucksenkende Wirkung beobachtet (systolisch um 13,3 mmHg, diastolisch um 8,3 mmHg).

Die ein Mal tägliche Anwendung von 150 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid führte bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie nach Bereinigung um den Placebo-Effekt bei minimalem Blutspiegel 24 Stunden nach Anwendung der letzten Dosis zu einer durchschnittlichen Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks von 12,9/6,9 mmHg. Die maximale Wirkung trat nach 3-6 Stunden ein. Ambulante Blutdruckmessungen ergaben, dass die kombinierte Anwendung von 150 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid ein Mal täglich zu einer konsistenten Blutdrucksenkung über 24 Stunden mit einer durchschnittlichen Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks um 15,8/10,0 mmHg über 24 Stunden nach Bereinigung um den Placebo-Effekt führt. Der bei ambulanter Blutdruckkontrolle beobachtete Quotient der Wirkung bei minimalem und maximalem Blutspiegel („trough-to-peak“-Wert) von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg betrug 100%. Der beim niedergelassenen Arzt mit Hilfe einer Blutdruckmanschette gemessene „trough-to-peak“-Effekt von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg bzw. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg betrug 68% bzw. 76%. Bei Untersuchung der 24 Stunden-Wirkung zeigte sich keine übermäßige Blutdrucksenkung zum Zeitpunkt der maximalen Wirkung, was für eine sichere und wirksame Blutdrucksenkung über das gesamte Dosierungsintervall bei ein Mal täglicher Anwendung spricht.

Bei Patienten, deren Blutdruck mit 25 mg Hydrochlorothiazid allein nicht ausreichend gesenkt werden konnte, führte die zusätzliche Anwendung von Irbesartan zu einer weiteren durchschnittlichen Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks um 11,1/7,2 mmHg nach Bereinigung um den Placebo-Effekt.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Irbesartan in Kombination mit Hydrochlorothiazid ist nach der ersten Dosis feststellbar und ist innerhalb von 1-2 Wochen deutlich nachweisbar, wobei die maximale Wirkung nach 6 - 8 Wochen erreicht ist. In Langzeitstudien hielt die Wirkung von Irbesartan/Hydrochlorothiazid über ein Jahr an. Obwohl dies mit Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

nicht spezifisch untersucht wurde, wurde ein „Rebound-Hochdruck“ weder mit Irbesartan noch mit Hydrochlorothiazid beobachtet.

Der Effekt der Kombination von Irbesartan und Hydrochlorothiazid auf die Morbidität und Mortalität wurde nicht untersucht. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass eine Langzeitbehandlung mit Hydrochlorothiazid das Risiko der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität senkt.

Die Wirksamkeit von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird durch Alter oder Geschlecht nicht beeinflusst. Wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, kommt es bei Menschen mit dunkler Hautfarbe unter Irbesartan-Monotherapie zu einer geringeren Senkung des Blutdrucks. Wenn Irbesartan in Kombination mit einer niedrigen Dosis Hydrochlorothiazid (z. B. 12,5 mg täglich) angewendet wird, ist der antihypertensive Effekt bei Patienten mit dunkler und heller Hautfarbe vergleichbar.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS als Initialtherapie bei schwerer Hypertonie [definiert als diastolischer Blutdruck im Sitzen (SeDBD) ≥ 110 mmHg] wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, parallel-armigen Studie mit aktiver Vergleichssubstanz über einen Zeitraum von 8 Wochen untersucht. Insgesamt 697 Patienten wurden im Verhältnis 2:1 entweder auf Irbesartan/Hydrochlorothiazid (150 mg/12,5 mg) oder auf Irbesartan (150 mg) randomisiert. Nach einer Woche wurden die Dosen erhöht (ohne die Reaktion auf die niedrige Dosis zu bestimmen) auf Irbesartan/Hydrochlorothiazid 300 mg/25 mg bzw. Irbesartan 300 mg.

58% der Studienteilnehmer waren männlich, das Durchschnittsalter betrug 52,5 Jahre, 13% der Patienten waren 65 Jahre oder älter und nur 2% der Patienten waren 75 Jahre oder älter. 12% der Patienten waren Diabetiker, 34% hatten eine Hyperlipidämie, und die häufigste kardiovaskuläre Begleiterkrankung war stabile Angina pectoris bei 3,5% der Patienten.

Das primäre Studienziel war der Vergleich der Anteile an Patienten, deren diastolischer Blutdruck in Woche 5 der Behandlung ausreichend kontrolliert war (SeDBD < 90 mmHg). 47,2% der Patienten, die die Kombination erhielten, erreichten den Zielblutdruck (SeDBD zum Zeitpunkt des minimalen Blutspiegels < 90 mmHg) verglichen mit 33,2% der Patienten, die nur Irbesartan erhielten ($p = 0,0005$). Der durchschnittliche Blutdruck am Anfang der Studie betrug etwa 172/113 mmHg in beiden Behandlungsarmen. Die durchschnittliche Senkung des Blutdruckes (SeSBD/SeDBD) in der Woche 5 betrug 30,8/24,0 mmHg in der Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Gruppe und 21,1/19,3 mmHg in der Irbesartan-Gruppe ($p < 0,0001$).

Spektrum und Häufigkeit von Nebenwirkungen waren bei den Patienten, die mit der Kombination behandelt wurden, ähnlich dem Nebenwirkungsprofil bei Patienten unter Monotherapie. Während der 8-wöchigen Behandlungszeit wurden in keiner Behandlungsgruppe Synkopen beobachtet. Als Nebenwirkungen wurden bei 0,6% (Kombination) bzw. 0% der Patienten (Monotherapie) Hypotonie und bei 2,8% (Kombination) bzw. 3,1% der Patienten (Monotherapie) Schwindel beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die gleichzeitige Anwendung von Hydrochlorothiazid und Irbesartan hat keinen Effekt auf die Pharmakokinetik der Einzelwirkstoffe.

Irbesartan und Hydrochlorothiazid sind oral wirksame Substanzen und benötigen für ihre Wirkung keine Biotransformation. Nach oraler Anwendung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Irbesartan 60-80% bzw. von Hydrochlorothiazid 50-80%. Gleichzeitige Nahrungseinnahme beeinflusst die Bioverfügbarkeit von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht. Die maximale Plasmakonzentration von Irbesartan ist 1,5-2 Stunden nach oraler Anwendung erreicht, die von Hydrochlorothiazid nach 1-2,5 Stunden.

Die Plasmaeiweißbindung von Irbesartan beträgt etwa 96%, und die Bindung an die zellulären Blutbestandteile ist minimal. Das Verteilungsvolumen von Irbesartan beträgt 53-93 Liter.

Hydrochlorothiazid ist zu 68% an Plasmaproteine gebunden und das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 0,83-1,14 l/kg.

Irbesartan zeigt im Dosisbereich von 10-600 mg eine lineare und dosisproportionale Pharmakokinetik. Ein unterproportionaler Anstieg der Resorption nach oraler Anwendung wurde bei Dosen über 600 mg beobachtet; der zu Grunde liegende Mechanismus ist unbekannt. Die Gesamtkörperclearance und die renale Clearance beträgt 157-176 bzw. 3,0-3,5 ml/min. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Irbesartan beträgt 11-15 Stunden. Die Steady-State-Plasmakonzentration wird 3 Tage nach Beginn eines Dosierungsschemas mit ein Mal täglicher Anwendung erreicht. Nach wiederholter ein Mal täglicher Anwendung wird nur eine geringe Akkumulation von Irbesartan (< 20%) beobachtet. In einer Studie wurden bei weiblichen Patienten mit Bluthochdruck etwas höhere Plasmakonzentrationen von Irbesartan beobachtet. Es bestand jedoch kein Unterschied in der Halbwertszeit und Akkumulation von Irbesartan. Bei weiblichen Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Ebenso waren bei älteren Probanden (≥ 65 Jahre) die AUC- und C_{max} -Werte etwas höher als bei jungen Probanden (18-40 Jahre). Die terminale Halbwertszeit war jedoch nicht wesentlich verändert. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die durchschnittliche Plasmahalbwertszeit von Hydrochlorothiazid beträgt 5-15 Stunden.

Nach oraler oder intravenöser Anwendung von ^{14}C -Irbesartan gehen 80-85% der Radioaktivität im Plasma auf unverändertes Irbesartan zurück. Irbesartan wird durch die Leber mittels Glukuronidkonjugation und Oxidation metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist Irbesartanglukuronid (ungefähr 6%). *In vitro*-Studien zeigen, dass Irbesartan in erster Linie durch das Cytochrom P450-Enzym CYP2C9 oxidiert wird; der Effekt von Isoenzym CYP3A4 ist vernachlässigbar. Irbesartan und seine Metaboliten werden sowohl über die Galle als auch über die Nieren ausgeschieden. Nach oraler und nach intravenöser Anwendung von ^{14}C -Irbesartan werden etwa 20% der Radioaktivität im Urin, der Rest in den Faeces wiedergefunden. Weniger als 2% der angewendeten Dosis werden als unverändertes Irbesartan im Urin ausgeschieden. Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert, sondern rasch renal eliminiert. Mindestens 61% der oralen Dosis werden innerhalb von 24 Stunden unverändert ausgeschieden. Hydrochlorothiazid passiert die Plazentaschranke, jedoch nicht die Blut-Hirn-Schranke, und wird in die Muttermilch ausgeschieden.

Eingeschränkte Nierenfunktion: Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Patienten unter Hämodialyse ist die Pharmakokinetik von Irbesartan nicht wesentlich verändert. Irbesartan ist nicht hämodialysierbar. Es wird berichtet, dass die Eliminationshalbwertszeit von Hydrochlorothiazid bei Patienten mit einer Kreatininclearance < 20 ml/min auf 21 Stunden ansteigt.

Eingeschränkte Leberfunktion: Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberzirrhose ist die Pharmakokinetik von Irbesartan nicht wesentlich verändert. Studien bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen wurden nicht durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Irbesartan/Hydrochlorothiazid: Die potenzielle Toxizität der Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Kombination nach oraler Verabreichung wurde bei Ratten und Makaken in bis zu 6 Monate dauernden Studien untersucht. Es ergaben sich keine toxikologischen Befunde, die für den therapeutischen Einsatz beim Menschen relevant sind.

Die folgenden Veränderungen, die bei Ratten und Makaken, die eine Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Kombination von 10/10 bzw. 90/90 mg/kg/Tag erhielten, beobachtet wurden, wurden auch mit einem der beiden Arzneimittel allein beobachtet und/oder waren Folge der Blutdrucksenkung (es wurden keine signifikanten toxikologischen Interaktionen beobachtet):

- Nierenveränderungen, charakterisiert durch einen leichten Anstieg von Serumharnstoff und -kreatinin, und Hyperplasie/Hypertrophie des juxtaglomerulären Apparates als direkte Folge der Wechselwirkung von Irbesartan mit dem Renin-Angiotensin-System;
- eine leichte Verringerung der Erythrozytenparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit);
- Verfärbung des Magens, Ulzera und fokale Nekrosen der Magenschleimhaut wurden bei einigen Ratten in einer 6-Monats-Toxizitätsstudie mit Irbesartan 90 mg/kg/Tag, Hydrochlorothiazid

90 mg/kg/Tag und Irbesartan/Hydrochlorothiazid 10/10 mg/kg/Tag beobachtet. Diese Läsionen wurden nicht bei Makaken beobachtet;

- Verringerungen des Serumkaliumspiegels durch Hydrochlorothiazid, die teilweise verhindert wurden, wenn Hydrochlorothiazid in Kombination mit Irbesartan verabreicht wurde.

Die meisten der oben genannten Effekte scheinen auf der pharmakologischen Aktivität von Irbesartan zu beruhen (Blockade der Angiotensin-II-induzierten Hemmung der Reninfreisetzung mit Stimulation der Renin-produzierenden Zellen) und treten auch mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern auf. Diese Befunde scheinen für den Einsatz therapeutischer Dosen von Irbesartan/Hydrochlorothiazid beim Menschen nicht relevant zu sein.

Bei Ratten wurden nach kombinierter Gabe von Irbesartan und Hydrochlorothiazid in für das Muttertier toxischen Dosierungen keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Die Wirkungen der Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Kombination auf die Fertilität wurden in Tierversuchen nicht untersucht, da es weder bei Tieren noch bei Menschen Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität mit Irbesartan oder Hydrochlorothiazid allein gibt. Eine Beeinträchtigung der Fertilitätsparameter wurde jedoch im Tierversuch mit einem anderen Angiotensin-II-Antagonisten allein beobachtet. Dies wurde auch mit niedrigeren Dosen dieses anderen Angiotensin-II-Antagonisten in Kombination mit Hydrochlorothiazid beobachtet.

Es gab keine Hinweise auf eine mutagene oder klastogene Wirkung der Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Kombination. Das kanzerogene Potenzial von Irbesartan und Hydrochlorothiazid in Kombination wurde in Tierversuchen nicht untersucht.

Irbesartan: Bei klinisch relevanten Dosen gibt es keine Hinweise auf eine anomale systemische Toxizität oder Toxizität am Zielorgan. In präklinischen Sicherheitsstudien verursachten hohe Dosen von Irbesartan (≥ 250 mg/kg/Tag bei Ratten und ≥ 100 mg/kg/Tag bei Makaken) eine Reduzierung der roten Blutzellparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit). Bei sehr hohen Dosen (≥ 500 mg/kg/Tag) verursachte Irbesartan bei Ratten und Makaken degenerative Veränderungen der Nieren (wie interstitielle Nephritis, tubuläre Hyperplasie, Basophilie der Tubuli, erhöhte Serumkonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin); dies ist vermutlich die Folge des blutdrucksenkenden Effektes des Arzneimittels, welcher zu einer verminderten renalen Perfusion führt. Außerdem verursachte Irbesartan eine Hyperplasie/Hypertrophie der juxtaglomerulären Zellen (bei Ratten bei ≥ 90 mg/kg/Tag, bei Makaken bei ≥ 10 mg/kg/Tag). Es wurde angenommen, dass alle diese Veränderungen auf die pharmakologischen Wirkungen von Irbesartan zurückzuführen waren. Im therapeutischen Dosisbereich von Irbesartan beim Menschen scheint die Hyperplasie/Hypertrophie der renalen juxtaglomerulären Zellen nicht relevant zu sein.

Es gibt keine Hinweise auf eine mutagene, klastogene oder kanzerogene Wirkung.

Untersuchungen bei Tieren mit Irbesartan zeigten reversible toxische Wirkungen (Vergrößerung des Nierenbeckens, Hydroureter oder subkutane Ödeme) bei Föten von Ratten, die sich nach der Geburt zurückbildeten. Bei Kaninchen wurden nach Dosen, die zu einer deutlichen Toxizität beim Muttertier, einschließlich Tod, führten, Aborte und Resorption in der Frühphase festgestellt. Bei Ratten und Kaninchen wurde keine teratogene Wirkung beobachtet.

Hydrochlorothiazid: Obwohl einige Versuchsmodelle den Verdacht auf eine genotoxische oder kanzerogene Wirkung ergeben haben, haben umfassende Erfahrungen beim Menschen keinen Zusammenhang zwischen der Anwendung dieser Substanz und einer Zunahme von Neoplasmen ergeben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose

Croscarmellose-Natrium

Prägelatinierte Maisstärke
Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Eisen(III)-oxid und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O

Filmüberzug:
Lactose Monohydrat
Hypromellose
Titandioxid
Macrogol 3350
Eisen (III)-oxid und Eisen(II,III)-oxid
Carnaubawachs.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachtel mit 14 Filmtabletten; 1 Blisterstreifen mit 14 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern.

Faltschachtel mit 28 Filmtabletten; 2 Blisterstreifen zu je 14 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern.

Faltschachtel mit 56 Filmtabletten; 4 Blisterstreifen zu je 14 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern.

Faltschachtel mit 84 Filmtabletten; 6 Blisterstreifen zu je 14 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern.

Faltschachtel mit 98 Filmtabletten; 7 Blisterstreifen zu je 14 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern.

Faltschachtel mit 56 x 1 Filmtabletten; 7 Blisterstreifen zu je 8 x 1 Filmtabletten in perforierten PVC/PVDC/Aluminium Blistern zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/06/369/023-028

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 19. Januar 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DIE FÜR
DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

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

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

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

Auf der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Der Turnus der Einreichung der PSUR von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird bis auf Weiteres auf das Bezugsarzneimittel KARVEZIDE abgestimmt.

Pharmakovigilanzsystem

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat zu gewährleisten, dass das Pharmakovigilanzsystem, wie in Version 3.0 beschrieben und in Modul 1.8.1. des Zulassungsantrags vorgelegt, etabliert und funktionsfähig ist, bevor das Arzneimittel in Verkehr gebracht wird und so lange es im Verkehr ist.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg Tabletten
Irbesartan/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFFE

Jede Tablette enthält: 150 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: enthält auch Lactose-Monohydrat.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Tabletten
28 Tabletten
56 Tabletten
56 x 1 Tabletten
98 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMERN

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTER****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg Tabletten
Irbesartan/Hydrochlorothiazid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

14-28-56-98 Tabletten:

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

56 x 1 Tabletten:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg Tabletten
Irbesartan/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFFE

Jede Tablette enthält: 300 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: enthält auch Lactose-Monohydrat.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Tabletten
28 Tabletten
56 Tabletten
56 x 1 Tabletten
98 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMERN

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTER****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg Tabletten
Irbesartan/Hydrochlorothiazid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

14-28-56-98 Tabletten:

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

56 x 1 Tabletten:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg Filmtabletten
Irbesartan/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFFE

Jede Tablette enthält: 150 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: enthält auch Lactose-Monohydrat.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Tabletten
28 Tabletten
56 Tabletten
56 x 1 Tabletten
84 Tabletten
98 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ARTEN DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMERN

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTER****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg Tabletten
Irbesartan/Hydrochlorothiazid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

14-28-56-84-98 Tabletten:

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

56 x 1 Tabletten:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg Filmtabletten
Irbesartan/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFFE

Jede Tablette enthält: 300 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: enthält auch Lactose-Monohydrat.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Tabletten
28 Tabletten
56 Tabletten
56 x 1 Tabletten
84 Tabletten
98 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ARTEN DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMERN

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTER****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg Tabletten
Irbesartan/Hydrochlorothiazid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

14-28-56-84-98 Tabletten:

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

56 x 1 Tabletten:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg Filmtabletten
Irbesartan/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFFE

Jede Tablette enthält: 300 mg Irbesartan und 25 mg Hydrochlorothiazid

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: enthält auch Lactose-Monohydrat.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Tabletten
28 Tabletten
56 Tabletten
56 x 1 Tabletten
84 Tabletten
98 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ARTEN DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMERN

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTER****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg Tabletten
Irbesartan/Hydrochlorothiazid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

14-28-56-84-98 Tabletten:

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

56 x 1 Tabletten:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg Tabletten
Irbesartan/Hydrochlorothiazid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS beachten?
3. Wie ist Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ist eine Kombination von zwei Wirkstoffen, Irbesartan und Hydrochlorothiazid.

Irbesartan gehört zu einer Klasse von Arzneimitteln, die als Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten bekannt sind. Angiotensin II ist eine körpereigene Substanz, die sich an Rezeptoren der Blutgefäße bindet und so zu einer Gefäßverengung führt. Das Ergebnis ist ein Blutdruckanstieg. Irbesartan verhindert die Bindung von Angiotensin II an diese Rezeptoren und bewirkt so eine Entspannung der Blutgefäße und eine Senkung des Blutdrucks.

Hydrochlorothiazid gehört zu einer Art von Arzneimitteln (Thiaziddiuretika genannt), die die Urinausscheidung erhöhen und dadurch den Blutdruck senken.

Die Kombination beider Wirkstoffe von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS senkt den Blutdruck mehr, als wenn jeder Wirkstoff alleine gegeben würde.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird angewendet, um einen hohen Blutdruck zu behandeln, wenn die Behandlung mit Irbesartan oder Hydrochlorothiazid allein bei Ihnen zu keiner ausreichenden Blutdrucksenkung geführt hat.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS BEACHTEN?

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie **überempfindlich** (allergisch) gegen Irbesartan oder einen der sonstigen Bestandteile von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sind
- wenn Sie **überempfindlich** (allergisch) gegen Hydrochlorothiazid oder andere Sulfonamidderivate sind
- wenn Sie **seit mehr als 3 Monaten schwanger** sind (es ist auch besser Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS in der frühen Schwangerschaft nicht einzunehmen - siehe Abschnitt zur Schwangerschaft)
- wenn Sie **schwere Leber- oder Nierenprobleme** haben
- wenn Sie **Schwierigkeiten mit der Harnproduktion** haben

- wenn Ihr Arzt bei Ihnen **anhaltend erhöhte Kalzium- oder erniedrigte Kaliumblutspiegel** festgestellt hat.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sollte Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) nicht gegeben werden.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ist erforderlich
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Folgendes auf Sie zutrifft:

- wenn Sie an **starkem Erbrechen oder Durchfall** leiden
- wenn Sie an **Nierenproblemen** leiden oder ein **Nierentransplantat** haben
- wenn Sie an einer **Herzerkrankung** leiden
- wenn Sie **Leberprobleme** haben
- wenn Sie an **Diabetes** leiden
- wenn Sie an **Lupus erythematodes** (auch als SLE bekannt) leiden.
- wenn Sie an **primärem Aldosteronismus** leiden (einem Zustand mit erhöhter Produktion des Hormons Aldosteron; dies führt zu Natriumretention und in Folge zu einem Anstieg des Blutdrucks).

Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie vermuten, dass Sie schwanger sind oder schwanger werden könnten. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sollte in der frühen Schwangerschaft möglichst nicht eingenommen werden und darf nicht eingenommen werden, wenn Sie seit mehr als 3 Monaten schwanger sind, da es Ihr Kind ernsthaft schädigen kann, wenn es in dieser Phase eingenommen wird (siehe Abschnitt zur Schwangerschaft).

Sie sollten Ihren Arzt auch informieren

- wenn Sie eine **salzarme Diät** einhalten müssen,
- wenn Sie **ungewöhnlichen Durst, Mundtrockenheit, ein allgemeines Schwächegefühl, Schläfrigkeit, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Übelkeit, Erbrechen** oder einen stark **beschleunigten Puls haben**, da dies auf eine zu starke Wirkung von Hydrochlorothiazid (das in Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS enthalten ist) hindeuten kann,
- wenn Sie eine erhöhte **Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonnenlicht** mit Symptomen eines Sonnenbrands (wie z. B. Rötung, Juckreiz, Schwellungen, Blasenbildung) bemerken, die schneller als normal auftritt,
- wenn bei Ihnen eine **Operation ansteht** oder Sie **Narkosemittel erhalten sollen**.

Hydrochlorothiazid, das in diesem Arzneimittel enthalten ist, könnte ein positives Ergebnis in einem Dopingtest hervorrufen.

Bei Einnahme von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor Kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Harntreibende Stoffe wie das in Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS enthaltene Hydrochlorothiazid können Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln haben. Lithiumhaltige Arzneimittel dürfen zusammen mit Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht ohne engmaschige ärztliche Überwachung eingenommen werden.

Blutuntersuchungen können notwendig sein, wenn Sie

- Kaliumpräparate
- kaliumhaltige Salzersatzpräparate
- kaliumsparende Arzneimittel oder andere Diuretika (entwässernde Tabletten)
- manche Abführmittel
- Arzneimittel zur Behandlung von Gicht
- therapeutische Vitamin-D-Ergänzungspräparate
- Arzneimittel gegen Herzrhythmusstörungen
- Arzneimittel gegen Diabetes (orale Antidiabetika oder Insulin) einnehmen bzw. anwenden.

Es ist auch wichtig Ihren Arzt zu informieren, ob Sie andere blutdrucksenkende Arzneimittel, Steroide, Arzneimittel gegen Krebs, schmerzstillende Arzneimittel oder Arzneimittel gegen Arthritis einnehmen.

Bei Einnahme von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Aufgrund des in Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS enthaltenen Hydrochlorothiazids können Sie unter Alkoholeinfluss während der Behandlung mit diesem Arzneimittel ein stärkeres Schwindelgefühl beim Aufstehen haben, insbesondere beim Aufstehen aus einer sitzenden Position.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie vermuten, dass Sie schwanger sind oder schwanger werden könnten. Ihr Arzt wird Ihnen normalerweise raten, die Einnahme von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS zu beenden, bevor Sie schwanger werden oder sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind und Sie auf eine alternative Behandlung zu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS umstellen. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird in der frühen Schwangerschaft nicht empfohlen und darf nicht eingenommen werden, wenn Sie seit mehr als 3 Monaten schwanger sind, weil es Ihr Kind ernsthaft schädigen kann, wenn es nach dem dritten Monat der Schwangerschaft eingenommen wird.

Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen, oder wenn Sie vorhaben zu stillen. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird für stillende Mütter nicht empfohlen. Ihr Arzt kann eine andere Behandlung für Sie wählen, wenn Sie stillen wollen; vor allem, solange Ihr Kind im Neugeborenenalter ist oder wenn es eine Frühgeburt war.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zur Verkehrstüchtigkeit oder der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Es ist unwahrscheinlich, dass Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Während der Behandlung eines hohen Blutdrucks können jedoch häufig Schwindel oder Müdigkeit auftreten. Falls Sie dies feststellen, sollten Sie mit Ihrem Arzt sprechen, bevor Sie ein Fahrzeug steuern oder Maschinen bedienen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS enthält Lactose. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. WIE IST IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Dosierung

Die übliche Dosis von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS beträgt eine oder zwei Tabletten am Tag. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird im Allgemeinen von Ihrem Arzt verordnet werden, wenn eine vorausgegangene Behandlung Ihren Blutdruck nicht ausreichend gesenkt hat. Ihr Arzt wird Sie informieren, wie die Umstellung von der bisherigen Behandlung auf Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS erfolgen soll.

Art der Anwendung

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ist **zum Einnehmen** bestimmt. Die Tabletten sollten mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) geschluckt werden. Sie können Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen. Sie sollten Ihre Tagesdosis immer zur gleichen Tageszeit einnehmen. Es ist wichtig, dass Sie Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS einnehmen, solange es Ihr Arzt Ihnen verordnet.

Der maximale blutdrucksenkende Effekt wird im Allgemeinen 6-8 Wochen nach Behandlungsbeginn erreicht.

Wenn Sie eine größere Menge von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie aus Versehen zu viele Tabletten eingenommen haben, wenden Sie sich sofort an einen Arzt.

Kinder sollten Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht einnehmen

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sollte Kindern unter 18 Jahren nicht gegeben werden. Wenn ein Kind einige Tabletten geschluckt hat, wenden Sie sich sofort an einen Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vergessen haben

Wenn Sie versehentlich vergessen haben, die tägliche Dosis einzunehmen, sollten Sie die Behandlung wie verordnet fortsetzen. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Einige dieser Nebenwirkungen können jedoch schwerwiegend sein und ärztliche Behandlung erfordern.

Bei Patienten, die Irbesartan einnehmen, wurden in seltenen Fällen allergische Hautreaktionen (Ausschlag, Nesselsucht) wie auch Schwellungen im Gesicht, der Lippen und/oder der Zunge berichtet.

Sollten Sie irgendeines der obengenannten Anzeichen bei sich bemerken oder plötzlich schlecht Luft bekommen, nehmen Sie Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht mehr ein und verständigen Sie sofort einen Arzt.

In klinischen Studien mit Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet:

Häufige Nebenwirkungen (betreffen 1 bis 10 Patienten von 100)

- Übelkeit/Erbrechen
- abnormales Wasserlassen
- Müdigkeit
- Schwindel (einschließlich Schwindel beim Aufstehen aus einer liegenden oder sitzenden Position)
- In Blutuntersuchungen können Werte für die Kreatinkinase (CK), einem Leitenzym für die Diagnose von Schädigungen der Herz- und Skelettmuskulatur, oder Leitwerte für die Messung der Nierenfunktion (Blutharnstoff, Kreatinin) erhöht sein.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, **wenn Ihnen eine der aufgeführten Nebenwirkungen Probleme bereitet**.

Gelegentliche Nebenwirkungen (betreffen 1 bis 10 Patienten von 1.000)

- Durchfall
- niedriger Blutdruck

- Ohnmachtsgefühl
- schneller Puls
- Hitzegefühl
- Schwellungen
- sexuelle Störungen (Probleme mit der sexuellen Leistungsfähigkeit)
- Blutuntersuchungen können verringerte Kalium- und Natriumwerte in Ihrem Blut zeigen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, **wenn Ihnen eine der aufgeführten Nebenwirkungen Probleme bereitet.**

Nebenwirkungen, die seit der Markteinführung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS berichtet wurden

Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist nicht bekannt. Diese unerwünschten Wirkungen sind: Kopfschmerzen, Ohrenklingen, Husten, Geschmacksstörungen, Verdauungsstörungen, Muskel- und Gelenkschmerzen, Leber- und Nierenfunktionsstörungen, erhöhte Kaliumwerte im Blut und allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Nesselsucht, Schwellungen im Gesicht, der Lippen, des Mundes, der Zunge oder des Rachens.

Wie immer bei der Kombination zweier Wirkstoffe können Nebenwirkungen aufgrund jeder einzelnen der beiden Komponenten nicht ausgeschlossen werden.

Nebenwirkungen, die mit Irbesartan allein in Verbindung gebracht werden

Zusätzlich zu den oben genannten Nebenwirkungen wurden auch Brustschmerzen beobachtet.

Nebenwirkungen, die mit Hydrochlorothiazid allein in Verbindung gebracht werden

Appetitlosigkeit; Magenreizung; Magenkrämpfe; Verstopfung; Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut und/oder der weißen Augenhaut); Bauchspeicheldrüsenentzündung, die u. a. durch starke Schmerzen im Oberbauch charakterisiert ist, oft in Verbindung mit Übelkeit und Erbrechen; Schlafstörungen; Depression; verschwommenes Sehen; Mangel an weißen Blutzellen, der zu häufigeren Infektionen führen kann; Fieber; verringerte Anzahl der Blutplättchen (eine Blutzelle, die für die Blutgerinnung wichtig ist); verringerte Anzahl der roten Blutkörperchen (Anämie), charakterisiert durch Müdigkeit, Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit bei körperlicher Aktivität, Schwindel und blassem Aussehen; Nierenerkrankung; Lungenerkrankungen einschließlich Lungenentzündung oder Flüssigkeitsansammlung in den Lungen; erhöhte Sonnenempfindlichkeit der Haut; Entzündung der Blutgefäße; eine Hautkrankheit, die durch das Abschälen der Haut am ganzen Körper charakterisiert ist; kutaner Lupus erythematosus, der sich durch Ausschlag im Gesicht, Genick und auf der Kopfhaut zeigt; allergische Reaktionen; Schwäche und Muskelkrämpfe; veränderter Puls; verringerter Blutdruck nach Wechsel der Körperhaltung; Anschwellen der Speicheldrüsen; hoher Blutzuckerspiegel; Zucker im Urin; Erhöhung der Werte bei einigen Blutfetten; hohe Harnsäurewerte im Blut, wodurch Gicht verursacht werden kann.

Es ist bekannt, dass sich die mit Hydrochlorothiazid in Zusammenhang gebrachten Nebenwirkungen bei höheren Dosierungen von Hydrochlorothiazid verstärken können.

Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

5. WIE IST IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nach dem auf dem Umkarton und dem Blister angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS enthält

- Die Wirkstoffe sind Irbesartan und Hydrochlorothiazid. Jede Tablette Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg enthält 150 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.
- Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Siliciumdioxid-Hydrat, Vorverkleisterte Maisstärke, Eisen (III)-oxid und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172).

Wie Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS aussieht und Inhalt der Packung

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg Tabletten sind pfirsichfarben, bikonvex, oval geformt; auf der einen Seite ist ein Herz eingepreßt und auf der anderen Seite die Zahl 2775.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg Tabletten stehen in Blisterpackungen zu 14, 28, 56 oder 98 Stück zur Verfügung. Des Weiteren stehen Packungen zu 56 x 1 Tablette in perforierten Blistern zur Abgabe von Einzeldosen für den Gebrauch im Krankenhaus zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

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

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

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

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg Tabletten
Irbesartan/Hydrochlorothiazid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS beachten?
3. Wie ist Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ist eine Kombination von zwei Wirkstoffen, Irbesartan und Hydrochlorothiazid.

Irbesartan gehört zu einer Klasse von Arzneimitteln, die als Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten bekannt sind. Angiotensin II ist eine körpereigene Substanz, die sich an Rezeptoren der Blutgefäße bindet und so zu einer Gefäßverengung führt. Das Ergebnis ist ein Blutdruckanstieg. Irbesartan verhindert die Bindung von Angiotensin II an diese Rezeptoren und bewirkt so eine Entspannung der Blutgefäße und eine Senkung des Blutdrucks.

Hydrochlorothiazid gehört zu einer Art von Arzneimitteln (Thiaziddiuretika genannt), die die Urinausscheidung erhöhen und dadurch den Blutdruck senken.

Die Kombination beider Wirkstoffe von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS senkt den Blutdruck mehr, als wenn jeder Wirkstoff alleine gegeben würde.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird angewendet, um einen hohen Blutdruck zu behandeln, wenn die Behandlung mit Irbesartan oder Hydrochlorothiazid allein bei Ihnen zu keiner ausreichenden Blutdrucksenkung geführt hat.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS BEACHTEN?

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie **überempfindlich** (allergisch) gegen Irbesartan oder einen der sonstigen Bestandteile von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sind
- wenn Sie **überempfindlich** (allergisch) gegen Hydrochlorothiazid oder andere Sulfonamidderivate sind
- wenn Sie **seit mehr als 3 Monaten schwanger** sind (es ist auch besser Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS in der frühen Schwangerschaft nicht einzunehmen - siehe Abschnitt zur Schwangerschaft)
- wenn Sie **schwere Leber- oder Nierenprobleme** haben
- wenn Sie **Schwierigkeiten mit der Harnproduktion** haben

- wenn Ihr Arzt bei Ihnen **anhaltend erhöhte Kalzium- oder erniedrigte Kaliumblutspiegel** festgestellt hat.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sollte Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) nicht gegeben werden.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ist erforderlich
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Folgendes auf Sie zutrifft:

- wenn Sie an **starkem Erbrechen oder Durchfall** leiden
- wenn Sie an **Nierenproblemen** leiden oder ein **Nierentransplantat** haben
- wenn Sie an einer **Herzerkrankung** leiden
- wenn Sie **Leberprobleme** haben
- wenn Sie an **Diabetes** leiden
- wenn Sie an **Lupus erythematodes** (auch als SLE bekannt) leiden.
- wenn Sie an **primärem Aldosteronismus** leiden (einem Zustand mit erhöhter Produktion des Hormons Aldosteron; dies führt zu Natriumretention und in Folge zu einem Anstieg des Blutdrucks).

Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie vermuten, dass Sie schwanger sind oder schwanger werden könnten. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sollte in der frühen Schwangerschaft möglichst nicht eingenommen werden und darf nicht eingenommen werden, wenn Sie seit mehr als 3 Monaten schwanger sind, da es Ihr Kind ernsthaft schädigen kann, wenn es in dieser Phase eingenommen wird (siehe Abschnitt zur Schwangerschaft).

Sie sollten Ihren Arzt auch informieren

- wenn Sie eine **salzarme Diät** einhalten müssen,
- wenn Sie **ungewöhnlichen Durst, Mundtrockenheit, ein allgemeines Schwächegefühl, Schläfrigkeit, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Übelkeit, Erbrechen** oder einen stark **beschleunigten Puls haben**, da dies auf eine zu starke Wirkung von Hydrochlorothiazid (das in Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS enthalten ist) hindeuten kann,
- wenn Sie eine erhöhte **Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonnenlicht** mit Symptomen eines Sonnenbrands (wie z. B. Rötung, Juckreiz, Schwellungen, Blasenbildung) bemerken, die schneller als normal auftritt,
- wenn bei Ihnen eine **Operation ansteht** oder Sie **Narkosemittel erhalten sollen**.

Hydrochlorothiazid, das in diesem Arzneimittel enthalten ist, könnte ein positives Ergebnis in einem Dopingtest hervorrufen.

Bei Einnahme von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor Kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Harntreibende Stoffe wie das in Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS enthaltene Hydrochlorothiazid können Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln haben. Lithiumhaltige Arzneimittel dürfen zusammen mit Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht ohne engmaschige ärztliche Überwachung eingenommen werden.

Blutuntersuchungen können notwendig sein, wenn Sie

- Kaliumpräparate
- kaliumhaltige Salzersatzpräparate
- kaliumsparende Arzneimittel oder andere Diuretika (entwässernde Tabletten)
- manche Abführmittel
- Arzneimittel zur Behandlung von Gicht
- therapeutische Vitamin-D-Ergänzungspräparate
- Arzneimittel gegen Herzrhythmusstörungen
- Arzneimittel gegen Diabetes (orale Antidiabetika oder Insulin) einnehmen bzw. anwenden.

Es ist auch wichtig Ihren Arzt zu informieren, ob Sie andere blutdrucksenkende Arzneimittel, Steroide, Arzneimittel gegen Krebs, schmerzstillende Arzneimittel oder Arzneimittel gegen Arthritis einnehmen.

Bei Einnahme von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Aufgrund des in Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS enthaltenen Hydrochlorothiazids können Sie unter Alkoholeinfluss während der Behandlung mit diesem Arzneimittel ein stärkeres Schwindelgefühl beim Aufstehen haben, insbesondere beim Aufstehen aus einer sitzenden Position.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie vermuten, dass Sie schwanger sind oder schwanger werden könnten. Ihr Arzt wird Ihnen normalerweise raten, die Einnahme von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS zu beenden, bevor Sie schwanger werden oder sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind und Sie auf eine alternative Behandlung zu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS umstellen. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird in der frühen Schwangerschaft nicht empfohlen und darf nicht eingenommen werden, wenn Sie seit mehr als 3 Monaten schwanger sind, weil es Ihr Kind ernsthaft schädigen kann, wenn es nach dem dritten Monat der Schwangerschaft eingenommen wird.

Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen, oder wenn Sie vorhaben zu stillen. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird für stillende Mütter nicht empfohlen. Ihr Arzt kann eine andere Behandlung für Sie wählen, wenn Sie stillen wollen; vor allem, solange Ihr Kind im Neugeborenenalter ist oder wenn es eine Frühgeburt war.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zur Verkehrstüchtigkeit oder der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Es ist unwahrscheinlich, dass Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Während der Behandlung eines hohen Blutdrucks können jedoch häufig Schwindel oder Müdigkeit auftreten. Falls Sie dies feststellen, sollten Sie mit Ihrem Arzt sprechen, bevor Sie ein Fahrzeug steuern oder Maschinen bedienen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS enthält Lactose. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. WIE IST IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Dosierung

Die übliche Dosis von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS beträgt eine Tablette am Tag. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird im Allgemeinen von Ihrem Arzt verordnet werden, wenn eine vorausgegangene Behandlung Ihren Blutdruck nicht ausreichend gesenkt hat. Ihr Arzt wird Sie informieren, wie die Umstellung von der bisherigen Behandlung auf Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS erfolgen soll.

Art der Anwendung

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ist **zum Einnehmen** bestimmt. Die Tabletten sollten mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) geschluckt werden. Sie können Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen. Sie sollten Ihre Tagesdosis immer zur gleichen Tageszeit einnehmen. Es ist wichtig, dass Sie Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS einnehmen, solange es Ihr Arzt Ihnen verordnet.

Der maximale blutdrucksenkende Effekt wird im Allgemeinen 6-8 Wochen nach Behandlungsbeginn erreicht.

Wenn Sie eine größere Menge von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie aus Versehen zu viele Tabletten eingenommen haben, wenden Sie sich sofort an einen Arzt.

Kinder sollten Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht einnehmen

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sollte Kindern unter 18 Jahren nicht gegeben werden. Wenn ein Kind einige Tabletten geschluckt hat, wenden Sie sich sofort an einen Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vergessen haben

Wenn Sie versehentlich vergessen haben, die tägliche Dosis einzunehmen, sollten Sie die Behandlung wie verordnet fortsetzen. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Einige dieser Nebenwirkungen können jedoch schwerwiegend sein und ärztliche Behandlung erfordern.

Bei Patienten, die Irbesartan einnehmen, wurden in seltenen Fällen allergische Hautreaktionen (Ausschlag, Nesselsucht) wie auch Schwellungen im Gesicht, der Lippen und/oder der Zunge berichtet.

Sollten Sie irgendeines der obengenannten Anzeichen bei sich bemerken oder plötzlich schlecht Luft bekommen, nehmen Sie Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht mehr ein und verständigen Sie sofort einen Arzt.

In klinischen Studien mit Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet:

Häufige Nebenwirkungen (betreffen 1 bis 10 Patienten von 100)

- Übelkeit/Erbrechen
- abnormales Wasserlassen
- Müdigkeit
- Schwindel (einschließlich Schwindel beim Aufstehen aus einer liegenden oder sitzenden Position)
- In Blutuntersuchungen können Werte für die Kreatinkinase (CK), einem Leitenzym für die Diagnose von Schädigungen der Herz- und Skelettmuskulatur, oder Leitwerte für die Messung der Nierenfunktion (Blutharnstoff, Kreatinin) erhöht sein.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, **wenn Ihnen eine der aufgeführten Nebenwirkungen Probleme bereitet**.

Gelegentliche Nebenwirkungen (betreffen 1 bis 10 Patienten von 1.000)

- Durchfall
- niedriger Blutdruck

- Ohnmachtsgefühl
- schneller Puls
- Hitzegefühl
- Schwellungen
- sexuelle Störungen (Probleme mit der sexuellen Leistungsfähigkeit)
- Blutuntersuchungen können verringerte Kalium- und Natriumwerte in Ihrem Blut zeigen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, **wenn Ihnen eine der aufgeführten Nebenwirkungen Probleme bereitet.**

Nebenwirkungen, die seit der Markteinführung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS berichtet wurden

Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist nicht bekannt. Diese unerwünschten Wirkungen sind: Kopfschmerzen, Ohrenklingen, Husten, Geschmacksstörungen, Verdauungsstörungen, Muskel- und Gelenkschmerzen, Leber- und Nierenfunktionsstörungen, erhöhte Kaliumwerte im Blut und allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Nesselsucht, Schwellungen im Gesicht, der Lippen, des Mundes, der Zunge oder des Rachens.

Wie immer bei der Kombination zweier Wirkstoffe können Nebenwirkungen aufgrund jeder einzelnen der beiden Komponenten nicht ausgeschlossen werden.

Nebenwirkungen, die mit Irbesartan allein in Verbindung gebracht werden

Zusätzlich zu den oben genannten Nebenwirkungen wurden auch Brustschmerzen beobachtet.

Nebenwirkungen, die mit Hydrochlorothiazid allein in Verbindung gebracht werden

Appetitlosigkeit; Magenreizung; Magenkrämpfe; Verstopfung; Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut und/oder der weißen Augenhaut); Bauchspeicheldrüsenentzündung, die u. a. durch starke Schmerzen im Oberbauch charakterisiert ist, oft in Verbindung mit Übelkeit und Erbrechen; Schlafstörungen; Depression; verschwommenes Sehen; Mangel an weißen Blutzellen, der zu häufigeren Infektionen führen kann; Fieber; verringerte Anzahl der Blutplättchen (eine Blutzelle, die für die Blutgerinnung wichtig ist); verringerte Anzahl der roten Blutkörperchen (Anämie), charakterisiert durch Müdigkeit, Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit bei körperlicher Aktivität, Schwindel und blasses Aussehen; Nierenerkrankung; Lungenerkrankungen einschließlich Lungenentzündung oder Flüssigkeitsansammlung in den Lungen; erhöhte Sonnenempfindlichkeit der Haut; Entzündung der Blutgefäße; eine Hautkrankheit, die durch das Abschälen der Haut am ganzen Körper charakterisiert ist; kutaner Lupus erythematoses, der sich durch Ausschlag im Gesicht, Genick und auf der Kopfhaut zeigt; allergische Reaktionen; Schwäche und Muskelkrämpfe; veränderter Puls; verringerter Blutdruck nach Wechsel der Körperhaltung; Anschwellen der Speicheldrüsen; hoher Blutzuckerspiegel; Zucker im Urin; Erhöhung der Werte bei einigen Blutfetten; hohe Harnsäurewerte im Blut, wodurch Gicht verursacht werden kann.

Es ist bekannt, dass sich die mit Hydrochlorothiazid in Zusammenhang gebrachten Nebenwirkungen bei höheren Dosierungen von Hydrochlorothiazid verstärken können.

Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

5. WIE IST IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nach dem auf dem Umkarton und dem Blister angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS enthält

- Die Wirkstoffe sind Irbesartan und Hydrochlorothiazid. Jede Tablette Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg enthält 300 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.
- Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Siliciumdioxid-Hydrat, Vorverkleisterte Maisstärke, Eisen (III)-oxid und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172).

Wie Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS aussieht und Inhalt der Packung

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg Tabletten sind pfirsichfarben, bikonvex, oval geformt; auf der einen Seite ist ein Herz eingepreßt und auf der anderen Seite die Zahl 2776.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg Tabletten stehen in Blisterpackungen zu 14, 28, 56 oder 98 Stück zur Verfügung. Des Weiteren stehen Packungen zu 56 x 1 Tablette in perforierten Blistern zur Abgabe von Einzeldosen für den Gebrauch im Krankenhaus zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

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

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

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

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

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

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg Filtabletten
Irbesartan/Hydrochlorothiazid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS beachten?
3. Wie ist Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ist eine Kombination von zwei Wirkstoffen, Irbesartan und Hydrochlorothiazid.

Irbesartan gehört zu einer Klasse von Arzneimitteln, die als Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten bekannt sind. Angiotensin II ist eine körpereigene Substanz, die sich an Rezeptoren der Blutgefäße bindet und so zu einer Gefäßverengung führt. Das Ergebnis ist ein Blutdruckanstieg. Irbesartan verhindert die Bindung von Angiotensin II an diese Rezeptoren und bewirkt so eine Entspannung der Blutgefäße und eine Senkung des Blutdrucks.

Hydrochlorothiazid gehört zu einer Art von Arzneimitteln (Thiaziddiuretika genannt), die die Urinausscheidung erhöhen und dadurch den Blutdruck senken.

Die Kombination beider Wirkstoffe von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS senkt den Blutdruck mehr, als wenn jeder Wirkstoff alleine gegeben würde.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird angewendet, um einen hohen Blutdruck zu behandeln, wenn die Behandlung mit Irbesartan oder Hydrochlorothiazid allein bei Ihnen zu keiner ausreichenden Blutdrucksenkung geführt hat.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS BEACHTEN?

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie **überempfindlich** (allergisch) gegen Irbesartan oder einen der sonstigen Bestandteile von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sind
- wenn Sie **überempfindlich** (allergisch) gegen Hydrochlorothiazid oder andere Sulfonamidderivate sind
- wenn Sie **seit mehr als 3 Monaten schwanger** sind (es ist auch besser Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS in der frühen Schwangerschaft nicht einzunehmen - siehe Abschnitt zur Schwangerschaft)
- wenn Sie **schwere Leber- oder Nierenprobleme** haben
- wenn Sie **Schwierigkeiten mit der Harnproduktion** haben

- wenn Ihr Arzt bei Ihnen **anhaltend erhöhte Kalzium- oder erniedrigte Kaliumblutspiegel** festgestellt hat.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sollte Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) nicht gegeben werden.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ist erforderlich
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Folgendes auf Sie zutrifft:

- wenn Sie an **starkem Erbrechen oder Durchfall** leiden
- wenn Sie an **Nierenproblemen** leiden oder ein **Nierentransplantat** haben
- wenn Sie an einer **Herzerkrankung** leiden
- wenn Sie **Leberprobleme** haben
- wenn Sie an **Diabetes** leiden
- wenn Sie an **Lupus erythematodes** (auch als SLE bekannt) leiden.
- wenn Sie an **primärem Aldosteronismus** leiden (einem Zustand mit erhöhter Produktion des Hormons Aldosteron; dies führt zu Natriumretention und in Folge zu einem Anstieg des Blutdrucks).

Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie vermuten, dass Sie schwanger sind oder schwanger werden könnten. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sollte in der frühen Schwangerschaft möglichst nicht eingenommen werden und darf nicht eingenommen werden, wenn Sie seit mehr als 3 Monaten schwanger sind, da es Ihr Kind ernsthaft schädigen kann, wenn es in dieser Phase eingenommen wird (siehe Abschnitt zur Schwangerschaft).

Sie sollten Ihren Arzt auch informieren

- wenn Sie eine **salzarme Diät** einhalten müssen,
- wenn Sie **ungewöhnlichen Durst, Mundtrockenheit, ein allgemeines Schwächegefühl, Schläfrigkeit, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Übelkeit, Erbrechen** oder einen stark **beschleunigten Puls haben**, da dies auf eine zu starke Wirkung von Hydrochlorothiazid (das in Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS enthalten ist) hindeuten kann,
- wenn Sie eine erhöhte **Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonnenlicht** mit Symptomen eines Sonnenbrands (wie z. B. Rötung, Juckreiz, Schwellungen, Blasenbildung) bemerken, die schneller als normal auftritt,
- wenn bei Ihnen eine **Operation ansteht** oder Sie **Narkosemittel erhalten sollen**.

Hydrochlorothiazid, das in diesem Arzneimittel enthalten ist, könnte ein positives Ergebnis in einem Dopingtest hervorrufen.

Bei Einnahme von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor Kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Harntreibende Stoffe wie das in Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS enthaltene Hydrochlorothiazid können Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln haben. Lithiumhaltige Arzneimittel dürfen zusammen mit Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht ohne engmaschige ärztliche Überwachung eingenommen werden.

Blutuntersuchungen können notwendig sein, wenn Sie

- Kaliumpräparate
- kaliumhaltige Salzersatzpräparate
- kaliumsparende Arzneimittel oder andere Diuretika (entwässernde Tabletten)
- manche Abführmittel
- Arzneimittel zur Behandlung von Gicht
- therapeutische Vitamin-D-Ergänzungspräparate
- Arzneimittel gegen Herzrhythmusstörungen
- Arzneimittel gegen Diabetes (orale Antidiabetika oder Insulin) einnehmen bzw. anwenden.

Es ist auch wichtig Ihren Arzt zu informieren, ob Sie andere blutdrucksenkende Arzneimittel, Steroide, Arzneimittel gegen Krebs, schmerzstillende Arzneimittel oder Arzneimittel gegen Arthritis einnehmen.

Bei Einnahme von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Aufgrund des in Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS enthaltenen Hydrochlorothiazids können Sie unter Alkoholeinfluss während der Behandlung mit diesem Arzneimittel ein stärkeres Schwindelgefühl beim Aufstehen haben, insbesondere beim Aufstehen aus einer sitzenden Position.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie vermuten, dass Sie schwanger sind oder schwanger werden könnten. Ihr Arzt wird Ihnen normalerweise raten, die Einnahme von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS zu beenden, bevor Sie schwanger werden oder sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind und Sie auf eine alternative Behandlung zu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS umstellen. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird in der frühen Schwangerschaft nicht empfohlen und darf nicht eingenommen werden, wenn Sie seit mehr als 3 Monaten schwanger sind, weil es Ihr Kind ernsthaft schädigen kann, wenn es nach dem dritten Monat der Schwangerschaft eingenommen wird.

Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen, oder wenn Sie vorhaben zu stillen. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird für stillende Mütter nicht empfohlen. Ihr Arzt kann eine andere Behandlung für Sie wählen, wenn Sie stillen wollen; vor allem, solange Ihr Kind im Neugeborenenalter ist oder wenn es eine Frühgeburt war.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zur Verkehrstüchtigkeit oder der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Es ist unwahrscheinlich, dass Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Während der Behandlung eines hohen Blutdrucks können jedoch häufig Schwindel oder Müdigkeit auftreten. Falls Sie dies feststellen, sollten Sie mit Ihrem Arzt sprechen, bevor Sie ein Fahrzeug steuern oder Maschinen bedienen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS enthält Lactose. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. WIE IST IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Dosierung

Die übliche Dosis von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS beträgt eine oder zwei Tabletten am Tag. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird im Allgemeinen von Ihrem Arzt verordnet werden, wenn eine vorausgegangene Behandlung Ihren Blutdruck nicht ausreichend gesenkt hat. Ihr Arzt wird Sie informieren, wie die Umstellung von der bisherigen Behandlung auf Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS erfolgen soll.

Art der Anwendung

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ist **zum Einnehmen** bestimmt. Die Tabletten sollten mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) geschluckt werden. Sie können Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen. Sie sollten Ihre Tagesdosis immer zur gleichen Tageszeit einnehmen. Es ist wichtig, dass Sie Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS einnehmen, solange es Ihr Arzt Ihnen verordnet.

Der maximale blutdrucksenkende Effekt wird im Allgemeinen 6-8 Wochen nach Behandlungsbeginn erreicht.

Wenn Sie eine größere Menge von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie aus Versehen zu viele Tabletten eingenommen haben, wenden Sie sich sofort an einen Arzt.

Kinder sollten Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht einnehmen

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sollte Kindern unter 18 Jahren nicht gegeben werden. Wenn ein Kind einige Tabletten geschluckt hat, wenden Sie sich sofort an einen Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vergessen haben

Wenn Sie versehentlich vergessen haben, die tägliche Dosis einzunehmen, sollten Sie die Behandlung wie verordnet fortsetzen. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Einige dieser Nebenwirkungen können jedoch schwerwiegend sein und ärztliche Behandlung erfordern.

Bei Patienten, die Irbesartan einnehmen, wurden in seltenen Fällen allergische Hautreaktionen (Ausschlag, Nesselsucht) wie auch Schwellungen im Gesicht, der Lippen und/oder der Zunge berichtet.

Sollten Sie irgendeines der obengenannten Anzeichen bei sich bemerken oder plötzlich schlecht Luft bekommen, nehmen Sie Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht mehr ein und verständigen Sie sofort einen Arzt.

In klinischen Studien mit Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet:

Häufige Nebenwirkungen (betreffen 1 bis 10 Patienten von 100)

- Übelkeit/Erbrechen
- abnormales Wasserlassen
- Müdigkeit
- Schwindel (einschließlich Schwindel beim Aufstehen aus einer liegenden oder sitzenden Position)
- In Blutuntersuchungen können Werte für die Kreatinkinase (CK), einem Leitenzym für die Diagnose von Schädigungen der Herz- und Skelettmuskulatur, oder Leitwerte für die Messung der Nierenfunktion (Blutharnstoff, Kreatinin) erhöht sein.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, **wenn Ihnen eine der aufgeführten Nebenwirkungen Probleme bereitet**.

Gelegentliche Nebenwirkungen (betreffen 1 bis 10 Patienten von 1.000)

- Durchfall
- niedriger Blutdruck

- Ohnmachtsgefühl
- schneller Puls
- Hitzegefühl
- Schwellungen
- sexuelle Störungen (Probleme mit der sexuellen Leistungsfähigkeit)
- Blutuntersuchungen können verringerte Kalium- und Natriumwerte in Ihrem Blut zeigen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, **wenn Ihnen eine der aufgeführten Nebenwirkungen Probleme bereitet.**

Nebenwirkungen, die seit der Markteinführung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS berichtet wurden

Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist nicht bekannt. Diese unerwünschten Wirkungen sind: Kopfschmerzen, Ohrenklingen, Husten, Geschmacksstörungen, Verdauungsstörungen, Muskel- und Gelenkschmerzen, Leber- und Nierenfunktionsstörungen, erhöhte Kaliumwerte im Blut und allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Nesselsucht, Schwellungen im Gesicht, der Lippen, des Mundes, der Zunge oder des Rachens.

Wie immer bei der Kombination zweier Wirkstoffe können Nebenwirkungen aufgrund jeder einzelnen der beiden Komponenten nicht ausgeschlossen werden.

Nebenwirkungen, die mit Irbesartan allein in Verbindung gebracht werden

Zusätzlich zu den oben genannten Nebenwirkungen wurden auch Brustschmerzen beobachtet.

Nebenwirkungen, die mit Hydrochlorothiazid allein in Verbindung gebracht werden

Appetitlosigkeit; Magenreizung; Magenkrämpfe; Verstopfung; Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut und/oder der weißen Augenhaut); Bauchspeicheldrüsenentzündung, die u. a. durch starke Schmerzen im Oberbauch charakterisiert ist, oft in Verbindung mit Übelkeit und Erbrechen; Schlafstörungen; Depression; verschwommenes Sehen; Mangel an weißen Blutzellen, der zu häufigeren Infektionen führen kann; Fieber; verringerte Anzahl der Blutplättchen (eine Blutzelle, die für die Blutgerinnung wichtig ist); verringerte Anzahl der roten Blutkörperchen (Anämie), charakterisiert durch Müdigkeit, Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit bei körperlicher Aktivität, Schwindel und blassem Aussehen; Nierenerkrankung; Lungenerkrankungen einschließlich Lungenentzündung oder Flüssigkeitsansammlung in den Lungen; erhöhte Sonnenempfindlichkeit der Haut; Entzündung der Blutgefäße; eine Hautkrankheit, die durch das Abschälen der Haut am ganzen Körper charakterisiert ist; kutaner Lupus erythematoses, der sich durch Ausschlag im Gesicht, Genick und auf der Kopfhaut zeigt; allergische Reaktionen; Schwäche und Muskelkrämpfe; veränderter Puls; verringerter Blutdruck nach Wechsel der Körperhaltung; Anschwellen der Speicheldrüsen; hoher Blutzuckerspiegel; Zucker im Urin; Erhöhung der Werte bei einigen Blutfetten; hohe Harnsäurewerte im Blut, wodurch Gicht verursacht werden kann.

Es ist bekannt, dass sich die mit Hydrochlorothiazid in Zusammenhang gebrachten Nebenwirkungen bei höheren Dosierungen von Hydrochlorothiazid verstärken können.

Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie

Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

5. WIE IST IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nach dem auf dem Umkarton und dem Blister angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS enthält

- Die Wirkstoffe sind Irbesartan und Hydrochlorothiazid. Jede Filmtablette Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg enthält 150 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.
- Die sonstigen Bestandteile sind Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Titandioxid, Macrogol 3000, Eisen(III)-oxid und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O, Carnaubawachs.

Wie Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS aussieht und Inhalt der Packung

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg Filmtabletten sind pfirsichfarben, bikonvex, oval geformt; auf der einen Seite ist ein Herz eingeprägt und auf der anderen Seite die Zahl 2875.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg Filmtabletten stehen in Blisterpackungen zu 14, 28, 56, 84 oder 98 Stück zur Verfügung. Des Weiteren stehen Packungen zu 56 x 1 Filmtablette in perforierten Blistern zur Abgabe von Einzeldosen für den Gebrauch im Krankenhaus zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA BEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Vereinigtes Königreich

Hersteller

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

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

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

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

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg Filmtabletten
Irbesartan/Hydrochlorothiazid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS beachten?
3. Wie ist Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ist eine Kombination von zwei Wirkstoffen, Irbesartan und Hydrochlorothiazid.

Irbesartan gehört zu einer Klasse von Arzneimitteln, die als Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten bekannt sind. Angiotensin II ist eine körpereigene Substanz, die sich an Rezeptoren der Blutgefäße bindet und so zu einer Gefäßverengung führt. Das Ergebnis ist ein Blutdruckanstieg. Irbesartan verhindert die Bindung von Angiotensin II an diese Rezeptoren und bewirkt so eine Entspannung der Blutgefäße und eine Senkung des Blutdrucks.

Hydrochlorothiazid gehört zu einer Art von Arzneimitteln (Thiaziddiuretika genannt), die die Urinausscheidung erhöhen und dadurch den Blutdruck senken.

Die Kombination beider Wirkstoffe von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS senkt den Blutdruck mehr, als wenn jeder Wirkstoff alleine gegeben würde.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird angewendet, um einen hohen Blutdruck zu behandeln, wenn die Behandlung mit Irbesartan oder Hydrochlorothiazid allein bei Ihnen zu keiner ausreichenden Blutdrucksenkung geführt hat.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS BEACHTEN?

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie **überempfindlich** (allergisch) gegen Irbesartan oder einen der sonstigen Bestandteile von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sind
- wenn Sie **überempfindlich** (allergisch) gegen Hydrochlorothiazid oder andere Sulfonamidderivate sind
- wenn Sie **seit mehr als 3 Monaten schwanger** sind (es ist auch besser Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS in der frühen Schwangerschaft nicht einzunehmen - siehe Abschnitt zur Schwangerschaft)
- wenn Sie **schwere Leber- oder Nierenprobleme** haben
- wenn Sie **Schwierigkeiten mit der Harnproduktion** haben

- wenn Ihr Arzt bei Ihnen **anhaltend erhöhte Kalzium- oder erniedrigte Kaliumblutspiegel** festgestellt hat.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sollte Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) nicht gegeben werden.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ist erforderlich
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Folgendes auf Sie zutrifft:

- wenn Sie an **starkem Erbrechen oder Durchfall** leiden
- wenn Sie an **Nierenproblemen** leiden oder ein **Nierentransplantat** haben
- wenn Sie an einer **Herzerkrankung** leiden
- wenn Sie **Leberprobleme** haben
- wenn Sie an **Diabetes** leiden
- wenn Sie an **Lupus erythematodes** (auch als SLE bekannt) leiden.
- wenn Sie an **primärem Aldosteronismus** leiden (einem Zustand mit erhöhter Produktion des Hormons Aldosteron; dies führt zu Natriumretention und in Folge zu einem Anstieg des Blutdrucks).

Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie vermuten, dass Sie schwanger sind oder schwanger werden könnten. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sollte in der frühen Schwangerschaft möglichst nicht eingenommen werden und darf nicht eingenommen werden, wenn Sie seit mehr als 3 Monaten schwanger sind, da es Ihr Kind ernsthaft schädigen kann, wenn es in dieser Phase eingenommen wird (siehe Abschnitt zur Schwangerschaft).

Sie sollten Ihren Arzt auch informieren

- wenn Sie eine **salzarme Diät** einhalten müssen,
- wenn Sie **ungewöhnlichen Durst, Mundtrockenheit, ein allgemeines Schwächegefühl, Schläfrigkeit, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Übelkeit, Erbrechen** oder einen stark **beschleunigten Puls haben**, da dies auf eine zu starke Wirkung von Hydrochlorothiazid (das in Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS enthalten ist) hindeuten kann,
- wenn Sie eine erhöhte **Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonnenlicht** mit Symptomen eines Sonnenbrands (wie z. B. Rötung, Juckreiz, Schwellungen, Blasenbildung) bemerken, die schneller als normal auftritt,
- wenn bei Ihnen eine **Operation ansteht** oder Sie **Narkosemittel erhalten sollen**.

Hydrochlorothiazid, das in diesem Arzneimittel enthalten ist, könnte ein positives Ergebnis in einem Dopingtest hervorrufen.

Bei Einnahme von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor Kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Harntreibende Stoffe wie das in Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS enthaltene Hydrochlorothiazid können Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln haben. Lithiumhaltige Arzneimittel dürfen zusammen mit Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht ohne engmaschige ärztliche Überwachung eingenommen werden.

Blutuntersuchungen können notwendig sein, wenn Sie

- Kaliumpräparate
- kaliumhaltige Salzersatzpräparate
- kaliumsparende Arzneimittel oder andere Diuretika (entwässernde Tabletten)
- manche Abführmittel
- Arzneimittel zur Behandlung von Gicht
- therapeutische Vitamin-D-Ergänzungspräparate
- Arzneimittel gegen Herzrhythmusstörungen
- Arzneimittel gegen Diabetes (orale Antidiabetika oder Insulin) einnehmen bzw. anwenden.

Es ist auch wichtig Ihren Arzt zu informieren, ob Sie andere blutdrucksenkende Arzneimittel, Steroide, Arzneimittel gegen Krebs, schmerzstillende Arzneimittel oder Arzneimittel gegen Arthritis einnehmen.

Bei Einnahme von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Aufgrund des in Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS enthaltenen Hydrochlorothiazids können Sie unter Alkoholeinfluss während der Behandlung mit diesem Arzneimittel ein stärkeres Schwindelgefühl beim Aufstehen haben, insbesondere beim Aufstehen aus einer sitzenden Position.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie vermuten, dass Sie schwanger sind oder schwanger werden könnten. Ihr Arzt wird Ihnen normalerweise raten, die Einnahme von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS zu beenden, bevor Sie schwanger werden oder sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind und Sie auf eine alternative Behandlung zu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS umstellen. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird in der frühen Schwangerschaft nicht empfohlen und darf nicht eingenommen werden, wenn Sie seit mehr als 3 Monaten schwanger sind, weil es Ihr Kind ernsthaft schädigen kann, wenn es nach dem dritten Monat der Schwangerschaft eingenommen wird.

Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen, oder wenn Sie vorhaben zu stillen. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird für stillende Mütter nicht empfohlen. Ihr Arzt kann eine andere Behandlung für Sie wählen, wenn Sie stillen wollen; vor allem, solange Ihr Kind im Neugeborenenalter ist oder wenn es eine Frühgeburt war.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zur Verkehrstüchtigkeit oder der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Es ist unwahrscheinlich, dass Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Während der Behandlung eines hohen Blutdrucks können jedoch häufig Schwindel oder Müdigkeit auftreten. Falls Sie dies feststellen, sollten Sie mit Ihrem Arzt sprechen, bevor Sie ein Fahrzeug steuern oder Maschinen bedienen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS enthält Lactose. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. WIE IST IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Dosierung

Die übliche Dosis von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS beträgt eine Tablette am Tag. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird im Allgemeinen von Ihrem Arzt verordnet werden, wenn eine vorausgegangene Behandlung Ihren Blutdruck nicht ausreichend gesenkt hat. Ihr Arzt wird Sie informieren, wie die Umstellung von der bisherigen Behandlung auf Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS erfolgen soll.

Art der Anwendung

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ist **zum Einnehmen** bestimmt. Die Tabletten sollten mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) geschluckt werden. Sie können Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen. Sie sollten Ihre Tagesdosis immer zur gleichen Tageszeit einnehmen. Es ist wichtig, dass Sie Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS einnehmen, solange es Ihr Arzt Ihnen verordnet.

Der maximale blutdrucksenkende Effekt wird im Allgemeinen 6-8 Wochen nach Behandlungsbeginn erreicht.

Wenn Sie eine größere Menge von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie aus Versehen zu viele Tabletten eingenommen haben, wenden Sie sich sofort an einen Arzt.

Kinder sollten Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht einnehmen

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sollte Kindern unter 18 Jahren nicht gegeben werden. Wenn ein Kind einige Tabletten geschluckt hat, wenden Sie sich sofort an einen Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vergessen haben

Wenn Sie versehentlich vergessen haben, die tägliche Dosis einzunehmen, sollten Sie die Behandlung wie verordnet fortsetzen. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Einige dieser Nebenwirkungen können jedoch schwerwiegend sein und ärztliche Behandlung erfordern.

Bei Patienten, die Irbesartan einnehmen, wurden in seltenen Fällen allergische Hautreaktionen (Ausschlag, Nesselsucht) wie auch Schwellungen im Gesicht, der Lippen und/oder der Zunge berichtet.

Sollten Sie irgendeines der obengenannten Anzeichen bei sich bemerken oder plötzlich schlecht Luft bekommen, nehmen Sie Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht mehr ein und verständigen Sie sofort einen Arzt.

In klinischen Studien mit Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet:

Häufige Nebenwirkungen (betreffen 1 bis 10 Patienten von 100)

- Übelkeit/Erbrechen
- abnormales Wasserlassen
- Müdigkeit
- Schwindel (einschließlich Schwindel beim Aufstehen aus einer liegenden oder sitzenden Position)
- In Blutuntersuchungen können Werte für die Kreatinkinase (CK), einem Leitenzym für die Diagnose von Schädigungen der Herz- und Skelettmuskulatur, oder Leitwerte für die Messung der Nierenfunktion (Blutharnstoff, Kreatinin) erhöht sein.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, **wenn Ihnen eine der aufgeführten Nebenwirkungen Probleme bereitet**.

Gelegentliche Nebenwirkungen (betreffen 1 bis 10 Patienten von 1.000)

- Durchfall
- niedriger Blutdruck

- Ohnmachtsgefühl
- schneller Puls
- Hitzegefühl
- Schwellungen
- sexuelle Störungen (Probleme mit der sexuellen Leistungsfähigkeit)
- Blutuntersuchungen können verringerte Kalium- und Natriumwerte in Ihrem Blut zeigen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, **wenn Ihnen eine der aufgeführten Nebenwirkungen Probleme bereitet.**

Nebenwirkungen, die seit der Markteinführung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS berichtet wurden

Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist nicht bekannt. Diese unerwünschten Wirkungen sind: Kopfschmerzen, Ohrenklingen, Husten, Geschmacksstörungen, Verdauungsstörungen, Muskel- und Gelenkschmerzen, Leber- und Nierenfunktionsstörungen, erhöhte Kaliumwerte im Blut und allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Nesselsucht, Schwellungen im Gesicht, der Lippen, des Mundes, der Zunge oder des Rachens.

Wie immer bei der Kombination zweier Wirkstoffe können Nebenwirkungen aufgrund jeder einzelnen der beiden Komponenten nicht ausgeschlossen werden.

Nebenwirkungen, die mit Irbesartan allein in Verbindung gebracht werden

Zusätzlich zu den oben genannten Nebenwirkungen wurden auch Brustschmerzen beobachtet.

Nebenwirkungen, die mit Hydrochlorothiazid allein in Verbindung gebracht werden

Appetitlosigkeit; Magenreizung; Magenkrämpfe; Verstopfung; Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut und/oder der weißen Augenhaut); Bauchspeicheldrüsenentzündung, die u. a. durch starke Schmerzen im Oberbauch charakterisiert ist, oft in Verbindung mit Übelkeit und Erbrechen; Schlafstörungen; Depression; verschwommenes Sehen; Mangel an weißen Blutzellen, der zu häufigeren Infektionen führen kann; Fieber; verringerte Anzahl der Blutplättchen (eine Blutzelle, die für die Blutgerinnung wichtig ist); verringerte Anzahl der roten Blutkörperchen (Anämie), charakterisiert durch Müdigkeit, Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit bei körperlicher Aktivität, Schwindel und blassem Aussehen; Nierenerkrankung; Lungenerkrankungen einschließlich Lungenentzündung oder Flüssigkeitsansammlung in den Lungen; erhöhte Sonnenempfindlichkeit der Haut; Entzündung der Blutgefäße; eine Hautkrankheit, die durch das Abschälen der Haut am ganzen Körper charakterisiert ist; kutaner Lupus erythematoses, der sich durch Ausschlag im Gesicht, Genick und auf der Kopfhaut zeigt; allergische Reaktionen; Schwäche und Muskelkrämpfe; veränderter Puls; verringerter Blutdruck nach Wechsel der Körperhaltung; Anschwellen der Speicheldrüsen; hoher Blutzuckerspiegel; Zucker im Urin; Erhöhung der Werte bei einigen Blutfetten; hohe Harnsäurewerte im Blut, wodurch Gicht verursacht werden kann.

Es ist bekannt, dass sich die mit Hydrochlorothiazid in Zusammenhang gebrachten Nebenwirkungen bei höheren Dosierungen von Hydrochlorothiazid verstärken können.

Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

5. WIE IST IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nach dem auf dem Umkarton und dem Blister angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS enthält

- Die Wirkstoffe sind Irbesartan und Hydrochlorothiazid. Jede Filmtablette Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg enthält 300 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.
- Die sonstigen Bestandteile sind Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Titandioxid, Macrogol 3000, Eisen(III)-oxid und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O, Carnaubawachs.

Wie Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS aussieht und Inhalt der Packung

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg Filmtabletten sind pfirsichfarben, bikonvex, oval geformt; auf der einen Seite ist ein Herz eingeprägt und auf der anderen Seite die Zahl 2876.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg Filmtabletten stehen in Blisterpackungen zu 14, 28, 56, 84 oder 98 Stück zur Verfügung. Des Weiteren stehen Packungen zu 56 x 1 Filmtablette in perforierten Blistern zur Abgabe von Einzeldosen für den Gebrauch im Krankenhaus zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA BEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Vereinigtes Königreich

Hersteller

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

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Vereinigtes Königreich

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.
2112 Veresegyház - Ungarn

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Frankreich

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

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

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg Filmtabletten
Irbesartan/Hydrochlorothiazid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS beachten?
3. Wie ist Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ist eine Kombination von zwei Wirkstoffen, Irbesartan und Hydrochlorothiazid.

Irbesartan gehört zu einer Klasse von Arzneimitteln, die als Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten bekannt sind. Angiotensin II ist eine körpereigene Substanz, die sich an Rezeptoren der Blutgefäße bindet und so zu einer Gefäßverengung führt. Das Ergebnis ist ein Blutdruckanstieg. Irbesartan verhindert die Bindung von Angiotensin II an diese Rezeptoren und bewirkt so eine Entspannung der Blutgefäße und eine Senkung des Blutdrucks.

Hydrochlorothiazid gehört zu einer Art von Arzneimitteln (Thiaziddiuretika genannt), die die Urinausscheidung erhöhen und dadurch den Blutdruck senken.

Die Kombination beider Wirkstoffe von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS senkt den Blutdruck mehr, als wenn jeder Wirkstoff alleine gegeben würde.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird angewendet, um einen hohen Blutdruck zu behandeln, wenn die Behandlung mit Irbesartan oder Hydrochlorothiazid allein bei Ihnen zu keiner ausreichenden Blutdrucksenkung geführt hat.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS BEACHTEN?

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie **überempfindlich** (allergisch) gegen Irbesartan oder einen der sonstigen Bestandteile von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sind
- wenn Sie **überempfindlich** (allergisch) gegen Hydrochlorothiazid oder andere Sulfonamidderivate sind
- wenn Sie **seit mehr als 3 Monaten schwanger** sind (es ist auch besser Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS in der frühen Schwangerschaft nicht einzunehmen - siehe Abschnitt zur Schwangerschaft)
- wenn Sie **schwere Leber- oder Nierenprobleme** haben
- wenn Sie **Schwierigkeiten mit der Harnproduktion** haben

- wenn Ihr Arzt bei Ihnen **anhaltend erhöhte Kalzium- oder erniedrigte Kaliumblutspiegel** festgestellt hat.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sollte Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) nicht gegeben werden.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ist erforderlich
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Folgendes auf Sie zutrifft:

- wenn Sie an **starkem Erbrechen oder Durchfall** leiden
- wenn Sie an **Nierenproblemen** leiden oder ein **Nierentransplantat** haben
- wenn Sie an einer **Herzerkrankung** leiden
- wenn Sie **Leberprobleme** haben
- wenn Sie an **Diabetes** leiden
- wenn Sie an **Lupus erythematodes** (auch als SLE bekannt) leiden.
- wenn Sie an **primärem Aldosteronismus** leiden (einem Zustand mit erhöhter Produktion des Hormons Aldosteron; dies führt zu Natriumretention und in Folge zu einem Anstieg des Blutdrucks).

Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie vermuten, dass Sie schwanger sind oder schwanger werden könnten. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sollte in der frühen Schwangerschaft möglichst nicht eingenommen werden und darf nicht eingenommen werden, wenn Sie seit mehr als 3 Monaten schwanger sind, da es Ihr Kind ernsthaft schädigen kann, wenn es in dieser Phase eingenommen wird (siehe Abschnitt zur Schwangerschaft).

Sie sollten Ihren Arzt auch informieren

- wenn Sie eine **salzarme Diät** einhalten müssen,
- wenn Sie **ungewöhnlichen Durst, Mundtrockenheit, ein allgemeines Schwächegefühl, Schläfrigkeit, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Übelkeit, Erbrechen** oder einen stark **beschleunigten Puls haben**, da dies auf eine zu starke Wirkung von Hydrochlorothiazid (das in Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS enthalten ist) hindeuten kann,
- wenn Sie eine erhöhte **Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonnenlicht** mit Symptomen eines Sonnenbrands (wie z. B. Rötung, Juckreiz, Schwellungen, Blasenbildung) bemerken, die schneller als normal auftritt,
- wenn bei Ihnen eine **Operation ansteht** oder Sie **Narkosemittel erhalten sollen**.

Hydrochlorothiazid, das in diesem Arzneimittel enthalten ist, könnte ein positives Ergebnis in einem Dopingtest hervorrufen.

Bei Einnahme von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor Kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Harntreibende Stoffe wie das in Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS enthaltene Hydrochlorothiazid können Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln haben. Lithiumhaltige Arzneimittel dürfen zusammen mit Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht ohne engmaschige ärztliche Überwachung eingenommen werden.

Blutuntersuchungen können notwendig sein, wenn Sie

- Kaliumpräparate
- kaliumhaltige Salzersatzpräparate
- kaliumsparende Arzneimittel oder andere Diuretika (entwässernde Tabletten)
- manche Abführmittel
- Arzneimittel zur Behandlung von Gicht
- therapeutische Vitamin-D-Ergänzungspräparate
- Arzneimittel gegen Herzrhythmusstörungen
- Arzneimittel gegen Diabetes (orale Antidiabetika oder Insulin) einnehmen bzw. anwenden.

Es ist auch wichtig Ihren Arzt zu informieren, ob Sie andere blutdrucksenkende Arzneimittel, Steroide, Arzneimittel gegen Krebs, schmerzstillende Arzneimittel oder Arzneimittel gegen Arthritis einnehmen.

Bei Einnahme von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Aufgrund des in Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS enthaltenen Hydrochlorothiazids können Sie unter Alkoholeinfluss während der Behandlung mit diesem Arzneimittel ein stärkeres Schwindelgefühl beim Aufstehen haben, insbesondere beim Aufstehen aus einer sitzenden Position.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie vermuten, dass Sie schwanger sind oder schwanger werden könnten. Ihr Arzt wird Ihnen normalerweise raten, die Einnahme von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS zu beenden, bevor Sie schwanger werden oder sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind und Sie auf eine alternative Behandlung zu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS umstellen. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird in der frühen Schwangerschaft nicht empfohlen und darf nicht eingenommen werden, wenn Sie seit mehr als 3 Monaten schwanger sind, weil es Ihr Kind ernsthaft schädigen kann, wenn es nach dem dritten Monat der Schwangerschaft eingenommen wird.

Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen, oder wenn Sie vorhaben zu stillen. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird für stillende Mütter nicht empfohlen. Ihr Arzt kann eine andere Behandlung für Sie wählen, wenn Sie stillen wollen; vor allem, solange Ihr Kind im Neugeborenenalter ist oder wenn es eine Frühgeburt war.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zur Verkehrstüchtigkeit oder der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Es ist unwahrscheinlich, dass Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Während der Behandlung eines hohen Blutdrucks können jedoch häufig Schwindel oder Müdigkeit auftreten. Falls Sie dies feststellen, sollten Sie mit Ihrem Arzt sprechen, bevor Sie ein Fahrzeug steuern oder Maschinen bedienen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS enthält Lactose. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. WIE IST IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Dosierung

Die übliche Dosis von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS beträgt eine Tablette am Tag. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wird im Allgemeinen von Ihrem Arzt verordnet werden, wenn eine vorausgegangene Behandlung Ihren Blutdruck nicht ausreichend gesenkt hat. Ihr Arzt wird Sie informieren, wie die Umstellung von der bisherigen Behandlung auf Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS erfolgen soll.

Art der Anwendung

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ist **zum Einnehmen** bestimmt. Die Tabletten sollten mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) geschluckt werden. Sie können Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen. Sie sollten Ihre Tagesdosis immer zur gleichen Tageszeit einnehmen. Es ist wichtig, dass Sie Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS einnehmen, solange es Ihr Arzt Ihnen verordnet.

Der maximale blutdrucksenkende Effekt wird im Allgemeinen 6-8 Wochen nach Behandlungsbeginn erreicht.

Wenn Sie eine größere Menge von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie aus Versehen zu viele Tabletten eingenommen haben, wenden Sie sich sofort an einen Arzt.

Kinder sollten Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht einnehmen

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sollte Kindern unter 18 Jahren nicht gegeben werden. Wenn ein Kind einige Tabletten geschluckt hat, wenden Sie sich sofort an einen Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vergessen haben

Wenn Sie versehentlich vergessen haben, die tägliche Dosis einzunehmen, sollten Sie die Behandlung wie verordnet fortsetzen. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Einige dieser Nebenwirkungen können jedoch schwerwiegend sein und ärztliche Behandlung erfordern.

Bei Patienten, die Irbesartan einnehmen, wurden in seltenen Fällen allergische Hautreaktionen (Ausschlag, Nesselsucht) wie auch Schwellungen im Gesicht, der Lippen und/oder der Zunge berichtet.

Sollten Sie irgendeines der obengenannten Anzeichen bei sich bemerken oder plötzlich schlecht Luft bekommen, nehmen Sie Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nicht mehr ein und verständigen Sie sofort einen Arzt.

In klinischen Studien mit Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet:

Häufige Nebenwirkungen (betreffen 1 bis 10 Patienten von 100)

- Übelkeit/Erbrechen
- abnormales Wasserlassen
- Müdigkeit
- Schwindel (einschließlich Schwindel beim Aufstehen aus einer liegenden oder sitzenden Position)
- In Blutuntersuchungen können Werte für die Kreatinkinase (CK), einem Leitenzym für die Diagnose von Schädigungen der Herz- und Skelettmuskulatur, oder Leitwerte für die Messung der Nierenfunktion (Blutharnstoff, Kreatinin) erhöht sein.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, **wenn Ihnen eine der aufgeführten Nebenwirkungen Probleme bereitet**.

Gelegentliche Nebenwirkungen (betreffen 1 bis 10 Patienten von 1.000)

- Durchfall
- niedriger Blutdruck

- Ohnmachtsgefühl
- schneller Puls
- Hitzegefühl
- Schwellungen
- sexuelle Störungen (Probleme mit der sexuellen Leistungsfähigkeit)
- Blutuntersuchungen können verringerte Kalium- und Natriumwerte in Ihrem Blut zeigen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, **wenn Ihnen eine der aufgeführten Nebenwirkungen Probleme bereitet.**

Nebenwirkungen, die seit der Markteinführung von Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS berichtet wurden

Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist nicht bekannt. Diese unerwünschten Wirkungen sind: Kopfschmerzen, Ohrenklingen, Husten, Geschmacksstörungen, Verdauungsstörungen, Muskel- und Gelenkschmerzen, Leber- und Nierenfunktionsstörungen, erhöhte Kaliumwerte im Blut und allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Nesselsucht, Schwellungen im Gesicht, der Lippen, des Mundes, der Zunge oder des Rachens.

Wie immer bei der Kombination zweier Wirkstoffe können Nebenwirkungen aufgrund jeder einzelnen der beiden Komponenten nicht ausgeschlossen werden.

Nebenwirkungen, die mit Irbesartan allein in Verbindung gebracht werden

Zusätzlich zu den oben genannten Nebenwirkungen wurden auch Brustschmerzen beobachtet.

Nebenwirkungen, die mit Hydrochlorothiazid allein in Verbindung gebracht werden

Appetitlosigkeit; Magenreizung; Magenkrämpfe; Verstopfung; Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut und/oder der weißen Augenhaut); Bauchspeicheldrüsenentzündung, die u. a. durch starke Schmerzen im Oberbauch charakterisiert ist, oft in Verbindung mit Übelkeit und Erbrechen; Schlafstörungen; Depression; verschwommenes Sehen; Mangel an weißen Blutzellen, der zu häufigeren Infektionen führen kann; Fieber; verringerte Anzahl der Blutplättchen (eine Blutzelle, die für die Blutgerinnung wichtig ist); verringerte Anzahl der roten Blutkörperchen (Anämie), charakterisiert durch Müdigkeit, Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit bei körperlicher Aktivität, Schwindel und blassem Aussehen; Nierenerkrankung; Lungenerkrankungen einschließlich Lungenentzündung oder Flüssigkeitsansammlung in den Lungen; erhöhte Sonnenempfindlichkeit der Haut; Entzündung der Blutgefäße; eine Hautkrankheit, die durch das Abschälen der Haut am ganzen Körper charakterisiert ist; kutaner Lupus erythematoses, der sich durch Ausschlag im Gesicht, Genick und auf der Kopfhaut zeigt; allergische Reaktionen; Schwäche und Muskelkrämpfe; veränderter Puls; verringerter Blutdruck nach Wechsel der Körperhaltung; Anschwellen der Speicheldrüsen; hoher Blutzuckerspiegel; Zucker im Urin; Erhöhung der Werte bei einigen Blutfetten; hohe Harnsäurewerte im Blut, wodurch Gicht verursacht werden kann.

Es ist bekannt, dass sich die mit Hydrochlorothiazid in Zusammenhang gebrachten Nebenwirkungen bei höheren Dosierungen von Hydrochlorothiazid verstärken können.

Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

5. WIE IST IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nach dem auf dem Umkarton und dem Blister angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS enthält

- Die Wirkstoffe sind Irbesartan und Hydrochlorothiazid. Jede Filmtablette Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg enthält 300 mg Irbesartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.
- Die sonstigen Bestandteile sind Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Titandioxid, Macrogol 3350, Eisen (III)-oxid, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O und Eisen(II,III)-oxid, Vorverkleisterte Maisstärke, Carnaubawachs.

Wie Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS aussieht und Inhalt der Packung

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg Filmtabletten sind rosafarben, bikonvex, oval geformt; auf der einen Seite ist ein Herz eingepreßt und auf der anderen Seite die Zahl 2788.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg Filmtabletten stehen in Blisterpackungen zu 14, 28, 56, 84 oder 98 Stück zur Verfügung. Des Weiteren stehen Packungen zu 56 x 1 Filmtablette in perforierten Blistern zur Abgabe von Einzeldosen für den Gebrauch im Krankenhaus zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA BEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Vereinigtes Königreich

Hersteller

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

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Vereinigtes Königreich

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.
2112 Veresegyház - Ungarn

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Frankreich

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

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

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen