

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 150 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/25 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 150 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/25 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg irbesartan och 25 mg hydroklortiazid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 150 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Ljusrosa till rosa, kapselformad filmdragerad tablett. Ena sidan av tablettens är präglad med "93". Den andra sidan av tablettens är präglad med "7238".

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Ljusrosa till rosa, kapselformad filmdragerad tablett. Ena sidan av tablettens är präglad med "93". Den andra sidan av tablettens är präglad med "7239".

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/25 mg filmdragerade tabletter
Rosa till mörkrosa, kapselformad filmdragerad tablett. Ena sidan av tablettens är präglad med "93". Den andra sidan av tablettens är präglad med "7496".

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

Denna kombinationstablett är indicerad för vuxna patienter vars blodtryck ej är tillfredsställande kontrollerat på irbesartan eller hydroklortiazid i monoterapi (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva kan tas en gång dagligen, med eller utan föda.
Dostitrering med de enskilda komponenterna (dvs irbesartan och hydroklortiazid) kan rekommenderas.

När det anses kliniskt lämpligt kan direkt byte från monoterapi till de fasta kombinationerna övervägas:

- Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 150 mg/12,5 mg kan ges till patienter vars blodtryck ej är tillfredsställande kontrollerat med hydroklortiazid eller irbesartan 150 mg i monoterapi.
- Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/12,5 mg kan ges till patienter otillräckligt kontrollerade med irbesartan 300 mg eller med Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/25 mg kan ges till patienter otillräckligt kontrollerade med Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/12,5 mg.

Doser högre än 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid en gång dagligen kan ej rekommenderas. Vid behov, kan Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva ges tillsammans med ett annat blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

På grund av innehållet av hydroklortiazid rekommenderas inte Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min). Loop-diuretika är att föredra framför tiazider till denna patientkategori. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion vilkas renala kreatininclearance är ≥ 30 ml/min (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva är ej indicerat till patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Tiazider bör användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion. Ingen dosjustering av Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva är nödvändig hos patienter med mild till måttlig nedsättning av leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Äldre

Ingen dosjustering av Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva är nödvändig för äldre.

Pediatrisk population

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva rekommenderas inte till barn och ungdomar på grund av att säkerhet och effekt inte har kartlagts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, eller mot andra sulfonamidderivat (hydroklortiazid är ett sulfonamidderivat läkemedel).
- Graviditet i andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Svår njursufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min).
- Refraktär hypokalemi, hyperkalcemi.
- Svår leverinsufficiens, biliär cirros och gallstas.
- Samtidig användning av Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Hypotension – Dehydrerade patienter

Kombinationen av irbesartan och hydroklortiazid har i sällsynta fall förknippats med symtomatisk hypotension hos hypertoniker utan andra riskfaktorer för hypotoni. Symtomatisk hypotension kan förväntas uppträda hos patienter med hypovolemi och/eller natriumbrist efter kraftig diuretikabehandling, dietär saltreduktion, diarré eller kräkningar. Innan behandling med Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva påbörjas bör dessa tillstånd korrigeras.

Njurartärstenos - Renovaskulär hypertoni

Det finns en ökad risk för allvarlig hypotension och njurinsufficiens, när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en enda fungerande njure, behandlas med Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-hämmare eller angiotensin-II receptor antagonister. Även om detta inte är dokumenterat med Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva, bör en liknande effekt förutses.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

När Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva används till patienter med nedsatt njurfunktion, rekommenderas periodisk kontroll av serumkalium-, serumkreatinin- och serumurinsyranivåerna. Det finns ingen erfarenhet av behandling med Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva hos patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation. Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva bör inte användas på patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3).

Tiaziddiuretika-associerad azotemi kan inträffa hos patienter med försämrad njurfunktion. Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion vilkas kreatininclearance är ≥ 30 ml/min. Emellertid bör denna kombinationstablett ges med försiktighet till patienter med mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance ≥ 30 ml/min men < 60 ml/min).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Nedsatt leverfunktion

Tiazider bör användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom mindre förändringar av vätske- och elektrolytbalansen kan utlösa leverkoma. Det finns ingen klinisk erfarenhet med Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Aorta- mitralklaffstenos, obstruktiv hypertrof kardiomyopati

Liksom med andra kärldilaterare, skall särskild försiktighet iakttas hos patienter med aorta- eller mitralklaffstenos, eller obstruktiv hypertrof kardiomyopati.

Primär aldosteronism

Patienter med primär aldosteronism svarar i allmänhet inte på blodtryckssänkande läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensinsystemet. Därför rekommenderas inte användning av Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva.

Metabola och endokrina effekter

Tiazidterapi kan försämra glukostoleransen. Hos diabetiker kan därför dosjustering behöva göras av insulin eller peroral antidiabetika. Latent diabetes mellitus kan kliniskt manifesteras under tiazidbehandling.

Ökningar i kolesterol- och triglyceridnivåer har förknippats med behandling med tiaziddiuretika; emellertid har minimala eller inga effekter rapporterats vid dosen 12,5 mg som irbesartan och hydroklortiazid-kombinationen innehåller.

Hyperurikemi kan förekomma eller manifest gikt kan utlösas hos vissa patienter som erhåller tiazidbehandling.

Elektrolytrubbningar

I likhet med patienter som får diuretikabehandling, bör periodisk bestämning av serumelektrolyter göras vid lämpliga intervaller.

Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan orsaka vätske- eller elektrolytförändringar (hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varningstecken på vätske- eller elektrolytförändringar är muntorrhet, törst, svaghet, slöhet, sömnhet, rastlöshet, muskelsmärta eller kramper, muskeltrötthet, hypotension, oliguri, takykardi och gastrointestinala störningar såsom illamående eller kräkningar. Även om hypokalemi kan utvecklas genom användning av tiaziddiuretika, så kan samtidig behandling med irbesartan reducera diuretikainducerad hypokalemi. Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirros, patienter med påskyndad diures, patienter som oralt intager en inadekvat mängd elektrolyter och hos patienter som får samtidig behandling med kortikosterioder eller ACTH. Däremot, beroende på irbesartan-komponenten i Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva, skulle hyperkalemi kunna uppkomma, särskilt vid njurinsufficiens och/eller hjärtsvikt och diabetes mellitus. Lämplig kontroll av serum-kalium hos risk-patienter rekommenderas. Kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel bör användas med försiktighet tillsammans med Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva (se avsnitt 4.5).

Det finns inga tecken på att irbesartan skulle kunna reducera eller förebygga diuretika-inducerad hyponatremi. Kloridbrist är i allmänhet mild och kräver vanligen inte behandling.

Tiazider kan minska utsöndringen av kalcium i urin och orsaka, i frånvaro av kända rubbningar i kalciummetabolismen, intermittent och lätt förhöjning av serumkalcium-nivåerna. Uttalad hyperkalcemi kan vara bevis på dold hyperparathyroidism. Tiazider skall utsättas innan tester av parathyreoideafunktionen genomförs.

Tiazider har visat sig öka utsöndringen av magnesium i urin, vilket kan resultera i hypomagnesemi.

Litium

Kombinationen av litium och Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Anti-dopingtest

Innehållet av hydroklortiazid i detta läkemedel kan ge ett positivt analysresultat vid doping-test.

Allmänt

Hos patienter, vars kärllonus och njurfunktion huvudsakligen är beroende av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (t ex patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom, inklusive njurartärsstenos) har behandling med ACE-hämmare eller angiotensin-II receptor antagonister, som påverkar detta system förknippats med akut hypotension, azotemi, oliguri eller i sällsynta fall akut njursvikt (se avsnitt 4.5). I likhet med alla blodtryckssänkande läkemedel, kan alltför kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom orsaka en hjärtinfarkt eller slaganfall.

Överkänslighetsreaktioner mot hydroklortiazid kan inträffa hos patienter med eller utan anamnes på allergi eller bronkialastma, men är mest trolig hos patienter med en sådan anamnes.

Försämring eller aktivering av systemisk lupus erytematosus har rapporterats med användning av tiaziddiuretika.

Fall av fotosensitivitetsreaktioner har rapporterats med tiaziddiuretika (se avsnitt 4.8). Om en fotosensitivitetsreaktion uppträder under behandling, rekommenderas att behandlingen avbryts. Om ett återinsättande av diuretikabehandlingen bedöms nödvändig, rekommenderas att utsatta områden skyddas mot sol eller artificiellt UVA.

Graviditet

Behandling med Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs) bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med AIIRAs anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Akut myopi och akut sekundär trångvinkelglaukom

Sulfonamidläkemedel eller sulfonamidderivat läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Hydroklorotiazid är en sulfonamid och endast enstaka fall av akut trångvinkelglaukom har hittills rapporterats med hydroklorotiazid. Symtomen inkluderar akut synnedsättning eller okulär smärta vilka vanligtvis uppkommer inom timmar till veckor efter insättandet av läkemedlet. Obehandlad akut trångvinkelglaukom leder till permanent synnedsättning. Den primära behandlingen är att avsluta läkemedelsbehandlingen så snart som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling ska övervägas om det intraokulära trycket kvarstår okontrollerat. Riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom kan inkludera anamnestiska uppgifter om sulfonamid- eller pencillinallergi (se avsnitt 4.8).

Ikke-melanom hudcancer

En ökad risk för ikke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklorotiazid (HCTZ) har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret. Fotosensibiliserande effekter av HCTZ kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC. Patienter som tar HCTZ ska informeras om risken för NMSC och rådats att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesioner. Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesioner ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av HCTZ kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra antihypertensiva medel

Den antihypertensiva effekten av Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva kan ökas vid samtidig administration av andra antihypertensiva läkemedel. Irbesartan och hydroklortiazid (i doser upp till 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid) har med bibehållen säkerhet givits tillsammans med andra antihypertensiva läkemedel inklusive kalcium-antagonister och betareceptorblockerare. Tidigare behandling med högdos-diuretika kan resultera i minskad plasmavolym och risk för hypotension när behandling med irbesartan med eller utan tiaziddiuretika inleds såvida inte den minskade plasmavolymin korrigerats först (se avsnitt 4.4).

Litium

Reversibla ökning av serumlitiumkoncentration och toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium med ACE-hämmare. Liknande effekter har hittills rapporterats i mycket sällsynta fall med irbesartan. Dessutom reduceras litiumclearance av tiazider vilket innebär att risken för litiumtoxicitet skulle kunna vara ökad med irbesartan och hydroklortiazid-kombinationer. Därför är kombinationen av litium och Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva inte att rekommendera (se avsnitt 4.4). Om kombinationen bedöms nödvändig rekommenderas noggrann kontroll av serumlitiumnivåerna.

Läkemedel som påverkar kalium

Den kaliumutarmande effekten av hydroklortiazid är försvagad genom den kaliumsparande effekten av irbesartan. Denna effekt av hydroklortiazid på serumkalium skulle emellertid kunna förväntas att bli förstärkt av andra läkemedel som förknippats med kaliumförluster och hypokalemi (som t ex andra kalium-diuretika, laxermedel, amfotericin, karbenoxolon, G penicillin-natrium). Erfarenheter av användning av andra läkemedel, som motverkar renin-angiotensinsystemet, har dock visat att samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, saltersättningsmedel som innehåller kalium eller andra läkemedel, som kan höja serumkaliumnivåerna (t ex heparinnatrium), kan medföra

ökningar i serumkalium-koncentrationen. Adekvat monitorering av serumkalium rekommenderas hos riskpatienter (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som påverkas av serumkaliumförändringar

Periodisk kontroll av serumkaliumnivåerna rekommenderas när Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva ges med läkemedel som påverkas negativt av störningar i serumkaliumnivåerna (t ex digitalisglykosider, antiarytmika).

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel

När angiotensin II-antagonister ges samtidigt med ickesteroida antiinflammatoriska läkemedel (dvs selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra (> 3 g/dag) och icke-selektiva NSAIDs) kan den antihypertensiva effekten försvagas.

Som för ACE-hämmare, kan samtidig användning av angiotensin II-antagonister och NSAIDs leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, och en ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med redan dålig njurfunktion. Kombinationen skall ges med försiktighet, särskilt till äldre. Patienterna skall vara adekvat hydrerade och det bör övervägas att kontrollera njurfunktionen efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

Övrig information om interaktioner med irbesartan

I kliniska studier påverkades inte irbesartans farmakokinetik av hydroklortiazid. Irbesartan metaboliseras huvudsakligen av CYP2C9 och i mindre utsträckning genom glukuronidering. Inga signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner observerades då irbesartan gavs samtidigt med warfarin, ett läkemedel som metaboliseras av CYP2C9. Effekten av CYP2C9-inducerare, såsom rifampicin, på irbesartans farmakokinetik har inte utvärderats. Digoxins farmakokinetik påverkades inte vid samtidig administrering av irbesartan.

Övrig information om interaktioner med hydroklortiazid

Vid samtidig administrering kan följande läkemedel interagera med tiaziddiuretika:

Alkohol

Förstärkning av ortostatisk hypotension kan inträffa;

Antidiabetika (orala läkemedel och insuliner)

Dosjustering av det antidiabetiska läkemedlet kan krävas (se avsnitt 4.4);

Kolestyramin och kolestipol resiner

Absorptionen av hydroklortiazid försämras i närvaro av anjonbytare; Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva bör tas minst en timme före eller fyra timmar efter dessa läkemedel;

Kortikosteroider, ACTH

Elektrolyt-utarmning, särskilt hypokalemi, kan förstärkas;

Digitalis glykosider

Tiazid-inducerad hypokalemi eller hypomagnesemi befrämjar uppkomsten av digitalis-inducerade hjärt-arytmier (se avsnitt 4.4).

Icke-steroida anti-inflammatoriska medel

Administrering av icke-steroida anti-inflammatoriska medel kan reducera den diuretiska, natriuretiska och antihypertensiva effekten av tiaziddiuretika hos vissa patienter;

Pressorsubstanser (t ex noradrenalin)

Effekten av pressor-aminer kan minska, men inte i sådan utsträckning att användning av dessa uteslutes;

Icke-depolariserande muskelavslappnande medel (t ex tubokurarin)

Effekten av icke-depolariserande muskelavslappnande medel kan förstärkas av hydroklortiazid;

Medel mot gikt

Dosjusteringar av läkemedel mot gikt kan bli nödvändiga då hydroklortiazid kan höja urinsyranivåerna i serum. Dosökning av probenecid eller sulfapyrazon kan bli nödvändig; Samtidigt intag av tiazid-diuretika kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol;

Kalciumsalter

Tiaziddiuretika kan öka serumkalciumnivåerna p g a minskad utsöndring. Om kalciumsupplement eller kalciumsparande läkemedel (såsom vitamin D behandling) måste ges, så bör kalciumnivåerna kontrolleras och kalciumdosen justeras i enlighet därmed;

Karbamazepin

Samtidig användning av karbamazepin och hydroklortiazid har associerats med risk för symptomatisk hyponatremi. Elektrolyter ska följas upp vid samtidig behandling. Om möjligt ska annan klass av diuretika användas;

Andra interaktioner

Den hypoglykemiska effekten av beta-blockerare och diazoxid kan förstärkas av tiazider. Antikolinergika (t ex atropin, beperiden) kan öka biotillgängligheten av tiazid-diuretika genom att minska den gastrointestinala motiliteten och magens tömningshastighet. Tiazider kan öka risken för biverkningar orsakat av amantadin. Tiazider kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska läkemedel (som t ex cyklofosfamid, metotrexat) samt potentiära deras myelosuppressiva effekter.

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA)

AIIRAs bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). AIIRAs är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).
--

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas. Det finns inga kontrollerade epidemiologiska data rörande risken för AIIRAs, men motsvarande risker kan finnas för denna läkemedelgrupp. Om inte fortsatt AIIRAs behandling anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med AIIRAs under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal oxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3). Om exponering för AIIRAs förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt AIIRAs bör observeras noggrant med avseende på hypertension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Hydroklortiazid

Det finns begränsad erfarenhet av hydroklortiazidbehandling under graviditet, särskilt under den första trimestern. Data från djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placentan. Baserat på hydroklortiazids farmakologiska verkningsmekanism kan användning under den andra och tredje

trimestern påverka placentaperfusionen negativt och ge oönskade effekter på foster och nyfödda såsom ikterus, elektrolytrubbningar och trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas mot graviditetsödem, hypertoni under graviditeten eller preeklampsi på grund av risken för att minskad plasmavolym eller nedsatt placentaperfusion uppstår utan att det ger effekt på sjukdomsförloppet.

Hydroklortiazid ska inte användas för behandling av essentiell hypertoni hos gravida kvinnor utom i sällsynta fall där ingen annan behandling kan användas.

Då Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva innehåller hydroklortiazid rekommenderas det inte under första trimestern av graviditeten. Byte till lämplig alternativ behandling bör genomföras före en planerad graviditet.

Amning

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIA)

Eftersom ingen information angående användning av Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva under amning finns, rekommenderas inte Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva, utan istället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, särskilt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Det är okänt om irbesartan eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data från råttor har visat att irbesartan och dess metaboliter utsöndras i mjölk (för mer detaljer, se avsnitt 5.3).

Hydroklortiazid

Små mängder hydroklortiazid utsöndras i bröstmjolk. Höga doser av tiazider orsakar kraftig diures vilket kan hämma mjölkproduktionen. Behandling med Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva under amning rekommenderas ej. Om Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva används under amning ska doserna hållas så låga som möjligt.

Fertilitet

Irbesartan hade ingen effekt på fertiliteten hos råttor eller deras avkomma. Råttorna hade behandlats med doser upp till de dosnivåer som inducerade de första tecknen på parental toxicitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Baserat på dess farmakodynamiska egenskaper är det ej troligt att Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva påverkar förmågan att köra bil eller använda maskiner. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner, bör hänsyn tagas till att tillfällig yrsel eller trötthet kan inträffa under behandling av hypertoni.

4.8 Biverkningar

Kombinationen irbesartan/hydroklortiazid

Hos 898 hypertoni-patienter som behandlats med olika doser irbesartan/hydroklortiazid (intervall: 37,5 mg/6,25 mg till 300 mg/25 mg) i placebokontrollerade studier upplevde 29,5% av patienterna biverkningar. De mest frekvent rapporterade biverkningarna var yrsel (5,6%), trötthet (4,9%), illamående/kräkningar (1,8%) och förändrad miktions (1,4%). Vidare var ökning av s-urea (BUN) (2,3%), kreatinkinas (1,7%) och kreatinin (1,1%) vanligt förekommande i studierna.

Tabell 1 visar biverkningar som sågs i spontanrapportering och i placebokontrollerade studier.

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar i placebokontrollerade studier och spontana rapporter		
<i>Undersökningar:</i>	Vanliga:	Ökning av ureakväve i blodet (BUN), kreatinin och kreatininkinas
	Mindre vanliga:	Minskat serumkalium och natrium
<i>Hjärtat:</i>	Mindre vanliga:	Synkope, hypotoni, takykardi, ödem
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	Vanliga:	Yrsel
	Mindre vanliga:	Ortostatisk yrsel
	Ingen känd frekvens:	Huvudvärk
<i>Öron och balansorgan:</i>	Ingen känd frekvens:	Tinnitus
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i>	Ingen känd frekvens:	Hosta
<i>Magtarmkanalen:</i>	Vanliga:	Illamående/kräkningar
	Mindre vanliga:	Diarré
	Ingen känd frekvens:	Dyspepsi, dysgeusi
<i>Njurar och urinvägar:</i>	Vanliga:	Förändrad miktion
	Ingen känd frekvens:	Nedsatt njurfunktion, inklusive enstaka fall av njursvikt hos riskpatienter (se avsnitt 4.4)
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv:</i>	Mindre vanliga:	Svullnad av extremiteter
	Ingen känd frekvens:	Artralgi, myalgi
<i>Metabolism och nutrition:</i>	Ingen känd frekvens:	Hyperkalemi
<i>Blodkärl:</i>	Mindre vanliga:	Rodnad
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Vanliga:	Trötthet
<i>Immunsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	Fall av överkänslighetsreaktioner såsom angioödem, hudutslag och urtikaria
<i>Lever och gallvägar:</i>	Mindre vanliga:	Gulsot
	Ingen känd frekvens:	Hepatits, störd leverfunktion
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel:</i>	Mindre vanliga:	Sexuell dysfunktion, förändring av libido

Ytterligare information om de enskilda substanserna: Förutom de biverkningar som listats ovan för kombinationsprodukten kan andra biverkningar, som tidigare rapporterats för någon av de enskilda komponenterna, utgöra möjliga biverkningar för Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva. Tabell 2 och 3 nedan beskriver biverkningar som rapporterats för de enskilda komponenterna i Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva.

Tabell 2: Biverkningar rapporterade vid användning av irbesartan i monoterapi		
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Mindre vanliga:	Bröstsmärtor

<i>Blodet och lymfsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	Trombocytopeni
<i>Immunsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	Anafylaktisk reaktion inklusive anafylaktisk chock

Tabell 3: Biverkningar rapporterade vid användning av **hydroklortiazid** i monoterapi

<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)</i>	Ingen känd frekvens:	Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)
<i>Undersökningar:</i>	Ingen känd frekvens:	Elektrolytrubbningar (inklusive hypokalemi och hyponatremi, se avsnitt 4.4) hyperurikemi, glukosuri, hyperglukemi, ökad kolesterol och triglyceridnivåer
<i>Hjärtat:</i>	Ingen känd frekvens:	Hjärtarytmier
<i>Blodet och lymfsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	Aplastisk anemi, benmärgdepression, neutropeni/agranulocytos, hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	Vertigo, parestesier, yrsel, rastlöshet
<i>Ögon</i>	Ingen känd frekvens:	Övergående dimsyn, xantopsi, akut myopi och akut sekundär trångvinkelglaukom
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i>	Ingen känd frekvens:	Andningspåverkan (inkluderande pneumoni och lungödem)
<i>Magtarmkanalen:</i>	Ingen känd frekvens:	Pankreatit, anorexi, diarré, obstipation, magbesvär, sialoadenit, aptitförlust
<i>Njurar och urinvägar:</i>	Ingen känd frekvens:	Interstitiell nefrit, njursvikt
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	Ingen känd frekvens:	Anafylaktiska reaktioner, toxisk epidermal nekrolys, nekrotiserande angit (vaskulit, kutan vaskulit), kutan lupus erytematosusliknande hudreaktioner, reaktivering av kutan lupus erytematosus, fotosensitivitetsreaktioner, hudutslag, urtikaria
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>	Ingen känd frekvens:	Svaghet, muskelkramper
<i>Blodkärl:</i>	Ingen känd frekvens:	Postural hypotension
<i>Almänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Ingen känd frekvens:	Feber
<i>Lever och gallvägar:</i>	Ingen känd frekvens:	Gulsot (intrahepatisk gallstas)
<i>Psykiska störningar:</i>	Ingen känd frekvens:	Depression, sömnstörningar

Dosberoende biverkningar av hydroklortiazid (särskilt elektrolytrubbningar) kan öka då dosen hydroklortiazid höjs.

Beskrivning av vissa biverkningar

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

4.9 Överdoser

Ingen specifik information finns om behandling av överdosering med kombination av irbesartan och hydroklortiazid. Patienten skall övervakas noggrant, och behandlingen bör vara symtomatisk och understödjande. Hanteringen beror på tiden sedan intagandet och symtomens svårighetsgrad. Föreslagna åtgärder inkluderar framkallande av kräkning och/eller magsköljning. Aktivt kol kan vara användbart vid behandling av överdosering. Serumelektrolyter och kreatinin bör följas frekvent. Om hypotension inträffar, bör patienten läggas ner, och snabbt tillföras salt och volymersättningsmedel.

De troligaste effekterna av överdosering med irbesartan kan förväntas vara hypotension och takykardi; bradykardi skulle också kunna inträffa.

Överdoser med hydroklortiazid är associerad med elektrolytutarmning (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) och dehydrering som ett resultat av alltför stark diures. De vanligaste tecknen och symtomen på överdosering är illamående och dåsighet. Hypokalemi kan resultera i muskelspasmer och/eller accentuera arytmier i samband med samtidigt bruk av digitalis eller vissa antiarytmiska läkemedel.

Irbesartan avlägsnas ej genom hemodialys. I vilken mån hydroklortiazid avlägsnas genom hemodialys är inte fastställt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin-II receptor antagonist, kombination.
ATC-kod: C09D A04.

Verkningsmekanism

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva är en kombination av en angiotensin-II receptor antagonist, irbesartan, och ett tiaziddiuretikum, hydroklortiazid. Kombinationen av dessa substanser har en additiv blodtryckssänkande effekt, genom att reducera blodtrycket mer än de enskilda komponenterna var för sig.

Irbesartan är en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II receptorantagonist (typ AT₁). Den förväntas blockera alla effekter av angiotensin-II, medierade via AT₁ receptorn, oberoende av källa eller syntesväg för angiotensin-II. Den selektiva antagonismen mot angiotensin-II (AT₁) receptorerna ger öknings i plasma-reninnivåerna och angiotensin-II-nivåerna och en sänkning av plasma-aldoosteronkoncentrationerna. Serumkalium påverkas ej signifikant av enbart irbesartan vid rekommenderade doser hos patienter utan risk för obalans i elektrolyterna (se avsnitt 4.4 och 4.5). Irbesartan hämmar ej ACE (kininas-II), ett enzym som genererar angiotensin-II och som också bryter ned bradykinin till inaktiva metaboliter. Irbesartan fordrar ej metabolisk aktivering.

Hydroklortiazid är ett tiaziddiuretikum. Verkningsmekanismen för den antihypertensiva effekten av ett tiaziddiuretikum är ej fullständigt känd. Tiazider påverkar den tubulära återabsorptionen av

elektrolyter och ökar utsöndringen av natrium och klorid i ungefär samma omfattning. Den diuretiska effekten av hydroklortiazid reducerar plasmavolymen, ökar plasmareninaktiviteten, ökar aldosteroninsöndringen, vilket resulterar i ökade förluster av kalium och bikarbonat genom urinen och minskade serumkaliumnivåer. Troligen på grund av blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, tenderar en samtidig administrering av irbesartan att motverka förlusten av kalium som förknippas med tiaziddiuretika. Efter oral administrering av hydroklortiazid, påbörjas diuresen inom 2 timmar, når sitt maximum efter ungefär 4 timmar och kvarstår under 6 till 12 timmar.

Kombinationen av hydroklortiazid och irbesartan ger dosrelaterade additiva blodtryckssänkningar inom rekommenderat dosintervall. Tillägg av 12,5 mg hydroklortiazid till 300 mg irbesartan en gång dagligen till patienter som ej kontrollerats tillräckligt på 300 mg irbesartan enbart gav en ytterligare placebo-korrigerad diastolisk blodtryckssänkning vid dalvärdet (24 timmar efter dosering) på 6,1 mmHg. Kombinationen av 300 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid ger totalt sett en placebokorrigerad systolisk/diastolisk sänkning på upp till 13,6/11,5 mmHg.

Begränsade kliniska data (7 av 22 patienter) tyder på att patienter som inte kontrolleras med kombinationen 300 mg/12,5 mg kan göra detta då dosen ökas till 300 mg/25 mg. Hos dessa patienter observerades en ytterligare blodtryckssänkande effekt, både systoliskt (SBP) och diastoliskt (DBP) (13,3 respektive 8,3 mmHg).

Dosering en gång dagligen med 150 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid gav en systolisk/diastolisk placebokorrigerad blodtryckssänkning vid dalvärdet (24 timmar efter dosintag) på i medeltal 12,9/6,9 mmHg hos patienter med mild till måttlig hypertoni. Den maximala effekten erhålles inom 3-6 timmar. Ambulatorisk blodtrycksuppföljning har visat att kombinationen 150 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid givet en gång dagligen ger en jämn reduktion av blodtrycket under en 24-timmars period med en genomsnittlig 24 timmars placebokorrigerad systolisk/diastolisk blodtryckssänkning på 15,8/10,0 mmHg. Vid ambulatorisk blodtrycksuppföljning var dalvärdet i förhållande till den maximala effekten av irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg 100 %. Mätt med blodtrycksmanschett under mottagningsbesök var dalvärdet i förhållande till maximal effekt 68 % och 76 % för irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg respektive irbesartan/hydroklortiazid 300 mg/12,5 mg. Dessa 24-timmars effekter observerades utan alltför kraftiga maximala blodtryckseffekter och är förenliga med säker och effektiv blodtryckssänkning över doseringsintervallet en gång dagligen.

Hos patienter som inte adekvat kunnat kontrolleras på 25 mg hydroklortiazid enbart, ger tillägg av irbesartan en ytterligare placebo-korrigerad systolisk/diastolisk reduktion av blodtrycket på i medeltal 11,1/7,2 mmHg.

Den blodtryckssänkande effekten av irbesartan i kombination med hydroklortiazid är märkbar efter första dosen och har till stor del framträtt inom 1-2 veckor, med maximal effekt inom 6-8 veckor. I långtidsstudier har effekten av irbesartan/hydroklortiazid bibehållits i mer än ett år. Även om detta ej specifikt studerats med irbesartan/hydroklortiazid har "Rebound"-hypertoni ej observerats med irbesartan eller hydroklortiazid.

Effekten av kombinationen av irbesartan och hydroklortiazid på morbiditet och mortalitet har ej studerats. Epidemiologiska studier har visat att långtidsbehandling med hydroklortiazid reducerar risken för kardiovaskulär mortalitet och morbiditet.

Det föreligger ingen skillnad i terapi svar med irbesartan/hydroklortiazid oavsett ålder eller kön. Som för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensinsystemet, har svarta hypertoniker en märkbart sämre respons på irbesartan i monoterapi. När irbesartan ges tillsammans med en låg dos hydroklortiazid (t ex 12,5 mg dagligen) är den antihypertensiva effekten hos svarta patienter i det närmaste samma som den hos icke-svarta patienter.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet av irbesartan/hydroklortiazid som initial behandling vid grav hypertoni (definierad som SeDBP \geq 110 mmHg) utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, 8-veckors multicenterstudie med parallella grupper och aktiv kontroll. Totalt 697 patienter randomiserades i förhållandet 2:1 till antingen irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg eller till irbesartan 150 mg och upptitrerades (utan att mäta effekten av den lägre dosen) efter en vecka till irbesartan/hydroklortiazid 300 mg/25 mg eller till irbesartan 300 mg.

Studien inkluderade 58 % män. Patienternas medelålder var 52,5 år, 13 % var \geq 65 år och endast 2 % var \geq 75 år gamla. Tolv procent (12 %) av patienterna var diabetiker, 34 % hade hyperlipidemi och den vanligaste hjärtkärl-sjukdomen var stabil angina pectoris hos 3,5 % av deltagarna.

Det huvudsakliga syftet med denna studie var att jämföra andelen patienter vars SeDBP var kontrollerat (SeDBP < 90 mmHg) efter 5 veckors behandling. Fyrtiosju procent (47,2 %) av patienterna som fick kombinationsbehandling nådde dalvärde SeDBP < 90 mmHg jämfört med 33,2 % av patienterna som fick irbesartan ($p = 0,0005$). Blodtrycket vid baslinjen var i genomsnitt cirka 172/11 mmHg i vardera behandlingsgrupp och sänkningarna i SeSBP/SeDBP efter 5 veckor var 30,8/24,0 mmHg och 21,1/19,3 mmHg för irbesartan/hydroklortiazid respektive irbesartan ($p < 0,0001$).

Typ och frekvens av de biverkningar som rapporterades hos patienter behandlade med kombinationen var jämförbar med biverkningsprofilen för patienter i monoterapi. Under den 8 veckor långa behandlingsperioden rapporterades inga fall av synkope i någon av behandlingsgrupperna. Det var 0,6 % och 0 % av patienterna som rapporterade hypotoni och 2,8 % och 3,1 % av patienterna som rapporterade yrsel som biverkan i kombinations- respektive monoterapigruppen.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC matchade mot 1 430 833 respektive 172 462

populationskontroller. Hög användning av HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg kumulativt) associerades med enjusterad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68-4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-responssamband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för HCTZ: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0-4,9) för hög användning ($\sim 25\ 000$ mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7-10,5) för den högsta kumulativa dosen ($\sim 100\ 000$ mg) (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Samtidig administrering av hydroklortiazid och irbesartan har ingen effekt på respektive läkemedels farmakokinetik.

Absorption

Irbesartan och hydroklortiazid är oralt verksamma läkemedel som inte kräver biotransformering för att utöva aktivitet. Efter oral administrering av irbesartan/hydroklortiazid är den absoluta biotillgängligheten 60-80 % och 50-80 % för irbesartan respektive hydroklortiazid. Föda påverkar ej biotillgängligheten av irbesartan/hydroklortiazid. Maximala plasmakoncentrationen uppnås 1,5-2 timmar efter oral administrering för irbesartan och efter 1-2,5 timmar för hydroklortiazid.

Distribution

Plasmaproteinbindningen för irbesartan är cirka 96 % med försumbar bindning till blodcellskomponenterna. Distributionsvolymen för irbesartan är 53-93 liter. Hydroklortiazid är proteinbundet till 68 % i plasma, och den skenbara distributionsvolymen är 0,83-1,14 l/kg.

Linjäritet/icke-linjäritet

Irbesartan uppvisar linjär och dosproportionell farmakokinetik i dosområdet 10-600 mg. En proportionellt mindre ökning av den orala absorptionen observerades vid doser över 600 mg; orsaken till detta är okänd. Totala och renala clearance är 157-176 respektive 3-3,5 ml/min. Den terminala halveringstiden vid elimination av irbesartan är 11-15 timmar. Steady state för plasmakoncentrationen uppnås inom 3 dagar efter påbörjande av dosering en gång dagligen. Begränsad ackumulation av irbesartan ($< 20\ %$) ses i plasma efter upprepade doser en gång dagligen. I en studie har något högre plasmakoncentrationer av irbesartan observerats hos kvinnliga hypertoniker. Det förelåg emellertid ingen skillnad i halveringstid och ackumulation av irbesartan. Dosjustering är ej nödvändig för kvinnliga patienter. AUC och C_{max} värden för irbesartan var också något högre för äldre (≥ 65 år) än för yngre (18-40 år). Den terminala halveringstiden var dock inte signifikant förändrad. Dosjusteringar är ej nödvändiga hos äldre. Halveringstiden i medeltal i plasma för hydroklortiazid har rapporterats variera mellan 5-15 timmar.

Metabolism

Efter oral eller intravenös administrering av ^{14}C -irbesartan utgörs 80-85 % av radioaktiviteten i plasma av oförändrat irbesartan. Irbesartan metaboliseras i levern via glukuronidkonjugering och oxidering. Huvudmetabolit i plasma är irbesartanglukuronid (cirka 6 %). In vitro-studier visar att irbesartan primärt oxideras av cytokrom P450 enzymet CYP2C9; isoenzymet CYP3A4 har försumbar effekt.

Eliminering

Irbesartan och dess metaboliter elimineras både via gallan och urinen. Efter antingen oral eller intravenös administrering av ^{14}C -irbesartan återfinns cirka 20 % av radioaktiviteten i urinen och resterande del i feces. Mindre än 2 % av dosen utsöndras som oförändrat irbesartan i urinen. Hydroklortiazid metaboliseras ej men utsöndras snabbt genom njurarna. Minst 61 % av oral dos

elimineras oförändrad inom 24 timmar. Hydroklortiazid passerar placentan, men ej blodhjärnbarriären, och utsöndras i bröstmjölk.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hos patienter i hemodialys är de farmakokinetiska parametrarna för irbesartan ej signifikant förändrade. Irbesartan avlägsnas ej genom hemodialys. Hos patienter med kreatininclearance < 20 ml/min har halveringstiden för elimination av hydroklortiazid rapporterats öka till 21 timmar.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med mild till måttlig cirros är de farmakokinetiska parametrarna för irbesartan ej signifikant förändrade. Studier har ej genomförts på patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Irbesartan/hydroklortiazid

Den potentiella toxiciteten av irbesartan/hydroklortiazid kombinationen efter oral administrering utvärderades hos råttor och macaque-apor i studier på upp till 6 månader. Inga toxikologiska fynd av betydelse för terapeutisk användning hos människor sågs.

Följande förändringar, observerade hos råttor och macaque-apor, som fick irbesartan/hydroklortiazid i kombinationen 10/10 och 90/90 mg/kg/dag, sågs också med ett av de två läkemedlen enbart och/eller var sekundära till minskningen i blodtryck (inga signifikanta toxikologiska interaktioner observerades):

- njurförändringar, karaktäriserade av lätta ökningarna i serumurea och kreatinin och hyperplasi/hypertrofi av den juxtaglomerulära apparaten, vilket är en direkt följd av interaktioner av irbesartan med renin-angiotensin-systemet;
- lätta sänkningar av erytrocyt-parametrar (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit);
- färgförändring, sår och fokala nekros av magslemhinnan observerades hos få råttor i en 6-månaders toxicitetsstudie med irbesartan 90 mg/kg/dag, hydroklortiazid 90 mg/kg/dag, och irbesartan/hydroklortiazid 10/10 mg/kg/dag. Dessa lesioner observerades inte hos macaqueapor.
- minskningar av serumkalium på grund av hydroklortiazid, delvis förhindrade när hydroklortiazid gavs i kombination med irbesartan.

De flesta av de ovan nämnda effekterna tycks bero på den farmakologiska aktiviteten av irbesartan (blockad av angiotensin-II-inducerad hämning av reninfrisättning, med stimulering av de reninproducerande cellerna) och förekommer även med hämmare av ACE. Dessa fynd tycks ej ha någon betydelse för användning av terapeutiska doser av irbesartan/hydroklortiazid på människa.

Inga teratogena effekter har observerats hos råttor som givits irbesartan och hydroklortiazid i kombination i doser som givit toxicitet hos modern. Effekten av kombinationen av irbesartan/hydroklortiazid på fertiliteten har ej utvärderats i djurstudier, eftersom det inte finns några tecken på negativa effekter på fertiliteten på djur eller människa med vare sig irbesartan eller hydroklortiazid givet enbart. Emellertid har en annan angiotensin-II antagonist, administrerad för sig, påverkat fertilitetsparametrar hos djur. Dessa fynd observerades också med lägre doser av denna angiotensin-II antagonist när denna gavs i kombination med hydroklortiazid.

Det fanns inga tecken på mutagenicitet eller klastogenicitet med kombinationen irbesartan/hydroklortiazid. Den carcinogena potentialen med irbesartan och hydroklortiazid i kombination har ej utvärderats i djurstudier.

Irbesartan

Inga tecken på systemtoxicitet eller onormal toxicitet på målorgan förelåg vid kliniskt relevanta doser. I icke-kliniska säkerhetsstudier orsakade höga doser av irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos råttor och

≥ 10 mg/kg/dag hos macaque-apor) en sänkning av laborativvärden för röda blodkroppar (erythrocyter, hemoglobin, hemotokrit). Hos råttor och macaque-apor inducerade irbesartan i mycket höga doser (≥ 500 mg/kg/dag) degenerativa förändringar i njurarna (såsom interstitiell nefrit, tubulär dilatation, basofila tubuli, ökade plasmakoncentrationer av urinämne och kreatinin) vilka anses sekundära till den hypotensiva effekten av läkemedlet som medförde minskad renal perfusion. Vidare inducerade irbesartan hyperplasi/hypertrofi av de juxtaglomerulära cellerna (hos råttor vid doser ≥ 90 mg/kg/dag, hos macaque-apor vid doser på ≥ 10 mg/kg/dag). Alla dessa förändringar ansågs orsakade av den farmakologiska effekten av irbesartan. Vid terapeutiska doser av irbesartan till människa, synes hyperplasin/hypertrofin av de juxtaglomerulära cellerna ej ha någon relevans.

Det fanns inga tecken på mutagenicitet, klastogenicitet eller karcinogenicitet.

I studier på han- och honråttor påverkades inte fertiliteten eller den reproduktiva förmågan, inte heller vid orala doser av irbesartan som orsakade viss parental toxicitet (från 50 till 650 mg/kg/dag), inklusive mortalitet vid den högsta dosen. Ingen signifikant påverkan av antalet gulkroppar, implantationer eller levande foster observerades. Irbesartan påverkade inte avkommans överlevnad, utveckling eller reproduktion. Djurstudier visar att radioisotopmärkt irbesartan kan påvisas hos rått- och kaninfoster. Irbesartan utsöndras i mjölken hos ammande råttor. Djurstudier med irbesartan visade på råttfoster övergående toxiska effekter (förstorat njurbäcken, hydrouretär eller subkutant ödem), som försvann efter födseln. Hos kaniner observerades abort eller tidig resorption vid doser, som hos modern orsakade signifikant toxicitet inklusive död. Inga teratogena effekter sågs hos råttor eller kanin.

Hydroklortiazid

Även om osäkra tecken på genotoxicitet eller karcinogenicitet setts i en del experimentella modeller, så har omfattande klinisk erfarenhet med hydroklortiazid ej visat på ett samband mellan dess användning och en ökning av cancer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Povidon
Pregelatiniserad stärkelse
Poloxamer 188
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Kolloidal kiseldioxid, vattenfri
Magnesiumstearat

Filmdragering för styrkorna

150 mg/12,5 mg och 300 mg/12,5 mg:

Hypromellos
Titandioxid
Polyetylen glykol 6000 (Makrogol)
Polyetylen glykol 400 (Makrogol)
Röd järnoxid
Gul järnoxid
Svart järnoxid

Filmdragering för styrkan

300 mg/25 mg:

Hypromellos
Titandioxid

Polyetylenglykol 6000 (Makrogol)
Polyetylenglykol 400 (Makrogol)
Röd järnoxid
Indigotin (indigokarmin aluminiumlack FD&C blue #2
Svart järnoxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Vit ogenomskinlig PVC-PVdC-aluminiumblister: Förvaras vid högst 30°C.
Aluminium-aluminiumblister: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit ogenomskinlig PVC-PVdC-Aluminiumblister och Aluminium-aluminiumblister.
Förpackningsstorlekar: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 och 100 filmdragerade tabletter i icke-perforerade blister.
Förpackningsstorlek om 50x1 filmdragerad tablett i endosblister.
Förpackningsstorlek om 28 filmdragerade tabletter i icke-perforerade kalenderblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 150 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
EU/1/09/583/001-024
EU/1/09/583/073
EU/1/09/583/076

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
EU/1/09/583/025-048
EU/1/09/583/074
EU/1/09/583/077

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/25 mg filmdragerade tabletter
EU/1/09/583/049-072
EU/1/09/583/075
EU/1/09/583/078

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26 november 2009

Datum för den senaste förnyelsen: 11 november 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Teva Operations Poland Sp.z.o.o
ul. Mogilska 80
31-546 Kraków
Polen

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13.
Debrecen H-4042
Ungern

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne
East Sussex
BN22 9AG
Storbritannien

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Ej relevant.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Villkor för godkännande för försäljning	Förfalldatum
Innehavaren av godkännandet för försäljning måste se till att tillverkningsprocesserna för läkemedelssubstanserna som används till deras läkemedel granskas avseende den potentiella risken för bildande av N-nitrosaminer och ändras vid behov för att minimera nitrosaminkontaminering så mycket som möjligt.	Inom 2 år efter kommissionens beslut
För N-nitrosodimetylamin (NDMA) och N nitrosodietylamin (NDEA) måste innehavaren av godkännandet för försäljning införa följande specifikationer för läkemedelssubstansen: Efter övergångsperioden på 2 år ska ett gränsvärde för NDMA och NDEA på högst 0,03 ppm införas.	Inom 2 år efter kommissionens beslut

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 150 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
irbesartan./hydrochlorothiazid.

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 filmdragerad tablett innehåller 150 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter

7 filmdragerade tabletter
14 filmdragerade tabletter
15 filmdragerade tabletter
20 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter
98 filmdragerade tabletter
100 filmdragerade tabletter
50x1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Vit ogenomskinlig PVC-PVdC-aluminiumblister: Förvaras vid högst 30°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/583/001-024
EU/1/09/583/073
EU/1/09/583/076

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 150 mg/12,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 150 mg/12,5 mg tabl.
irbesartan./hydrochlorothiazid.

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

KALENDERBLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 150 mg/12,5 mg tabl.
irbesartan./hydrochlorothiazid.

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag Tisdag Onsdag Torsdag Fredag Lördag Söndag

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
irbesartan./hydrochlorothiazid.

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 filmdragerad tablett innehåller 300 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter

7 filmdragerade tabletter
14 filmdragerade tabletter
15 filmdragerade tabletter
20 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter
98 filmdragerade tabletter
100 filmdragerade tabletter
50x1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Vit ogenomskinlig PVC-PVdC-aluminiumblister: Förvaras vid högst 30°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/583/025-048
EU/1/09/583/074
EU/1/09/583/077

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/12,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/12,5 mg tabl.
irbesartan./hydrochlorothiazid.

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

KALENDERBLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/12,5 mg tabl.
irbesartan./hydrochlorothiazid.

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag Tisdag Onsdag Torsdag Fredag Lördag Söndag

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/25 mg filmdragerade tabletter
irbesartan./hydrochlorothiazid.

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 filmdragerad tablett innehåller 300 mg irbesartan och 25 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter

7 filmdragerade tabletter
14 filmdragerade tabletter
15 filmdragerade tabletter
20 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter
98 filmdragerade tabletter
100 filmdragerade tabletter
50x1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Vit ogenomskinlig PVC-PVdC-aluminium blister: Förvaras vid högst 30°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/583/049-072
EU/1/09/583/075
EU/1/09/583/078

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/25 mg tabl.
irbesartan./hydrochlorothiazid.

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

KALENDERBLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/25 mg tabl.
irbesartan./hydrochlorothiazid.

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag Tisdag Onsdag Torsdag Fredag Lördag Söndag

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 150 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter irbesartan / hydroklortiazid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva
3. Hur du tar Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva är och vad det används för

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva är en kombination av två aktiva ämnen, irbesartan och hydroklortiazid. Irbesartan tillhör en grupp läkemedel som kallas angiotensin-II receptor antagonister. Angiotensin-II är ett ämne, som produceras i kroppen, och som binds till vissa strukturer (receptorer) i blodkärlen och får dem att dra ihop sig. Detta leder till ett ökat blodtryck. Irbesartan förhindrar bindningen av angiotensin-II till dessa receptorer, och får blodkärlen att slappna av och blodtrycket att sjunka. Hydroklortiazid tillhör en grupp mediciner (kallade tiaziddiuretika) som ökar urinutsöndringen och därigenom sänker blodtrycket.

De två aktiva ämnena i Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva samverkar så att blodtrycket sänks mer än om man givit ämnena var för sig.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva används vid behandling av högt blodtryck hos vuxna (essentiell hypertoni) då behandling med enbart irbesartan eller hydroklortiazid ej givit tillräcklig kontroll av blodtrycket.

2. Vad du behöver veta innan du tar Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva

Ta inte Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva

- om du är allergisk mot irbesartan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är allergisk mot hydroklortiazid eller någon annan sulfonamidbaserad medicin
- gravida kvinnor ska inte använda Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva under de 6 sista månaderna av graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva, se avsnitt Graviditet och amning)
- om du har allvarliga lever- eller njurproblem
- om du har svårigheter att 'kasta vatten'
- om din läkare bedömer att du har ett tillstånd som förknippas med ihållande höga kalciumnivåer eller låga kaliumnivåer i blodet
- om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion och behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva och om något av följande gäller för dig:

- om du får kraftig kräkning eller diarré
- om du lider av njurproblem, inklusive njurtransplantation
- om du lider av hjärtproblem
- om du lider av leverproblem
- om du lider av diabetes
- om du lider av lupus erytematosus (också känt som lupus eller SLE)
- om du lider av primär aldosteronism (ett tillstånd förknippat med hög produktion av hormonet aldosteron, vilket orsakar minskad utsöndring av natrium och i sin tur en förhöjning av blodtrycket)
- om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ACE-hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.
 - aliskiren
- om du har haft hudcancer eller om du får en oförutsedd hudförändring under behandlingen. Behandling med hydroklorotiazid, särskilt långvarig användning med höga doser, kan öka risken för vissa typer av hud- och läppcancer (icke-melanom hudcancer). Skydda din hud från exponering för solljus och UV-strålar medan du tar Irbesartan/Hydrochlorotiazide Teva.

Din läkare kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum.

Se även informationen under rubriken ”Ta inte Irbesartan/Hydrochlorotiazide Teva”.

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva rekommenderas inte under tidig graviditet och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador, se avsnitt Graviditet, amning och fertilitet.

Du bör också tala om för din läkare:

- om du står på saltfattig diet
- om du har symtom som onormal törst, muntorrhet, allmän svaghet, sömnhet, muskelsmärta eller -kramp, illamående, kräkning, eller en onormalt snabb hjärtfrekvens vilket kan indikera en alltför stark effekt av hydroklorotiazid (som finns i Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva)
- om du märker ökad solkänslighet hos huden, som blir bränd (med rodnad, klåda, svullnad, blåsbildning) snabbare än vanligt
- om du skall opereras eller få narkos
- om du får synförändringar eller smärta i ett eller båda av dina ögon under tiden du tar Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva. Detta kan vara ett tecken på att du utvecklat glaukom (ökat tryck i dina ögon). Du ska då avsluta behandlingen med Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva och uppsöka läkare.

Hydroklorotiazid som finns i denna medicin kan ge ett positivt resultat vid dopingtest.

Barn och ungdomar

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva bör inte ges till barn eller ungdomar (under 18 år). Kontakta omedelbart din läkare om ett barn sväljer några tabletter.

Andra läkemedel och Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder:

Om du tar en ACE-hämmare eller aliskiren (se även informationen under rubrikerna ”Ta inte Irbesartan/Hydrochlorotiazide Teva” och ”Varningar och försiktighet”).

Urindrivande läkemedel såsom hydroklortiazid som finns i Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva kan påverka andra mediciner. Läkemedel som innehåller litium bör ej tas tillsammans med Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva utan noggrann kontroll av din läkare.

Du kan behöva gå på blodprovskontroller om du tar:

- kaliumtillägg
- saltersättning innehållande kalium
- kaliumsparande mediciner eller andra urindrivande läkemedel
- vissa laxermedel
- läkemedel för behandling av gikt
- terapeutiskt vitamin D-tillägg
- läkemedel för att kontrollera hjärtrytmen
- läkemedel mot diabetes (tablett eller insulin)
- karbamazepin (ett läkemedel för behandling av epilepsi)

Det är också viktigt att tala om för din läkare om du tar andra mediciner för att sänka blodtrycket, steroider, läkemedel för att behandla cancer, smärtstillande, medel mot ledinflammationer eller kolestyramin- och kolestipolresiner för att sänka kolesterolnivåerna i blodet.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva med alkohol

På grund av hydroklortiazidinnehållet i Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva kan du, om du dricker alkohol under behandling med den här medicinen, få en ökad känsla av yrsel då du ställer dig upp, särskilt då du ställer dig upp från sittande ställning.

Graviditet och amning

Graviditet

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva bör inte användas under graviditeten och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador.

Amning

Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn, särskilt om ditt barn är nyfött eller föddes för tidigt.

Körförmåga och användning av maskiner

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva har sannolikt ingen inverkan på din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Tillfälligtvis kan dock yrsel eller trötthet uppstå under behandling av högt blodtryck. Om du drabbas av detta, tala då med din läkare innan du kör eller använder maskiner.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dosering

Rekommenderad dos av Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva är en eller två tabletter dagligen. Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva ordinerar vanligtvis av din läkare när tidigare behandling mot högt blodtryck inte givit tillräcklig blodtryckssänkning. Din läkare talar om för dig hur du skall byta från tidigare behandling till Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva.

Intag

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva **används oralt**. Svälj tabletterna med en tillräcklig mängd vätska (t ex ett glas med vatten). Du kan ta Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva med eller utan föda. Du bör försöka att ta den dagliga dosen vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Det är viktigt att du fortsätter att ta Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva tills din läkare ger dig andra instruktioner.

Maximal blodtryckssänkning bör uppnås 6-8 veckor efter det att behandlingen påbörjats.

Om du har tagit för stor mängd av Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva

Om du av misstag tar för många tabletter, kontakta omedelbart din läkare.

Om du har glömt att ta Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva

Om du av misstag hoppar över en daglig dos, ta då bara nästa dos på normalt sätt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för en glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kan kräva medicinsk behandling.

Sällsynta fall av såväl allergiska hudreaktioner (hudutslag, nässelutslag) som lokal svullnad av ansikte, läppar och/eller tunga har rapporterats hos patienter som behandlats med irbesartan. **Om du får något av dessa symtom eller blir andfädd**, sluta då att ta Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva och kontakta omedelbart din läkare.

Biverkningar som rapporterades i kliniska prövningar hos patienter som behandlades med kombinationen irbesartan och hydroklortiazid var:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 patienter):

- illamående/kräkningar
- förändrad urinavgång
- trötthet
- yrsel (också när man reser sig upp från liggande eller sittande ställning)
- blodprover kan visa förhöjda nivåer av ett enzym som mäter muskel- och hjärtfunktion (kreatinkinasa) eller förhöjda nivåer av ämnen som mäter njurfunktion (ureakväve i blodet, kreatinin).

Om någon av dessa biverkningar orsakar dig problem, meddela din läkare.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 patienter):

- diarré
- lågt blodtryck
- svimningskänsla
- hjärtklappning
- rodnad
- svullnad
- försämrad sexuell förmåga
- blodprover kan visa minskade nivåer av kalium och natrium i blodet.

Om någon av dessa biverkningar orsakar dig problem, meddela din läkare.

Vissa biverkningar har rapporterats efter det att kombinationen irbesartan och hydroklortiazid har kommit ut på marknaden. Biverkningar utan känd frekvens är: huvudvärk, ringningar i öronen, hosta, smakförändringar, matsmältningsbesvär, led- och muskelsmärter, störd leverfunktion och nedsatt njurfunktion, ökade nivåer av kalium i blodet och allergiska reaktioner som hudutslag, nässelfeber, svullnad av ansikte, läppar, mun tunga eller hals. Gulsot (gulfärgning av huden och/eller av ögonvitorna) har, som mindre vanlig biverkning, också rapporterats.

Som för alla kombinationer av två aktiva ämnen, så kan biverkningar som förknippats med varje enskilt aktivt ämne ej uteslutas.

Biverkningar som förknippas med enbart irbesartan:

I tillägg till de biverkningar som beskrivs ovan, har också bröstsmärter, allvarliga allergiska reaktioner (anafylaktisk chock) och minskat antal blodplättar (en blodcell som behövs för att blodet ska kunna koagulera) rapporterats.

Biverkningar som förknippas med enbart hydroklortiazid:

Aptitförlust; magbesvär; magkramp; förstoppning; gulsot vilket visar sig som gulfärgning av huden och/eller av ögonvitorna; inflammation i bukspottkörteln kännetecknad av svår smärta i övre delen av magen, ofta med illamående och kräkningar; sömstörningar; depression; dimsyn; brist på vita blodkroppar, vilket kan leda till frekventa infektioner, feber; minskat antal blodplättar (en blodcell som behövs för att blodet ska kunna koagulera), minskat antal röda blodkroppar (anemi) kännetecknat av trötthet, huvudvärk, andfäddhet vid kroppsansträngning, yrsel och blekhet; njursjukdom; lungproblem inklusive lunginflammation eller vätskeansamling i lungorna; ökad hudkänslighet för solen; inflammation av blodkärl; en hudsjukdom som kännetecknas av att huden fjällar på hela kroppen; kutan lupus erytematosus, vilket identifieras genom ett hudutslag som kan förekomma i ansikte, nacke och hårbotten; allergiska reaktioner; svaghet och muskelryckning; förändrad hjärtfrekvens; minskat blodtryck vid förändrad kroppsställning; svullnad av spottkörtlarna; höga blodsockernivåer; socker i urinen; ökade nivåer av vissa typer av blodfetter; höga urinsyrenivåer i blodet, något som kan orsaka gikt.

Ingen känd frekvens: Hud- och läppcancer (Icke-melanom hudcancer)

Det är känt att biverkningar förknippade med hydroklortiazid kan öka med högre doser.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

För Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva förpackade i vit ogenomskinlig PVC-PVdC-aluminiumblister: Förvaras vid högst 30°C.

För Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva förpackade i aluminium-aluminiumblister: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är irbesartan och hydroklortiazid.
Varje Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 150 mg/12,5 mg filmdragerad tablett innehåller 150 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid.
- Övriga innehållsämnen är:
Tablettkärna: povidon, pregelatiniserad stärkelse (majs), poloxamer 188, mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, kolloidal vattenfri kiseldioxid och magnesiumstearat.
Filmdragering för styrkan 150 mg/12,5 mg: hypromellos, titandioxid, polyetylen glykol 6000 (makrogol), polyetylen glykol 400 (makrogol) röd järnoxid, gul järnoxid och svart järnoxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 150 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter är ljusrosa till rosa, kapselformade filmdragerade tabletter. Ena sidan av tablettens är präglad med "93" och den andra med "7238".

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva finns i förpackningsstorlekar om 7, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 och 100 filmdragerade tabletter i icke-perforerade blister, i förpackningar om 50x1 filmdragerad tablett i endosblister och i förpackning om 28 filmdragerade tabletter i icke-perforerade kalenderblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande av försäljning:

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederländerna

Tillverkare:

Teva Operations Poland Sp.z.o.o
ul. Mogilska 80
31-546 Kraków
Polen

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Ungern

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Storbritannien

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

Актавис ЕАД
Тел: +359 24899582

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 2107279099

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51321740

Ísland

ratiopharm Oy
Finnland
Puh/Tel: +358 201805900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.

Lietuva

UAB Sicor Biotech
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB

Tηλ: +30 2107279099

Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977628500

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Bipacksedel: Information till användaren

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter irbesartan / hydroklortiazid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva
3. Hur du tar Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva är och vad det används för

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva är en kombination av två aktiva ämnen, irbesartan och hydroklortiazid. Irbesartan tillhör en grupp läkemedel som kallas angiotensin-II receptor antagonister. Angiotensin-II är ett ämne, som produceras i kroppen, och som binds till vissa strukturer (receptorer) i blodkärlen och får dem att dra ihop sig. Detta leder till ett ökat blodtryck. Irbesartan förhindrar bindningen av angiotensin-II till dessa receptorer, och får blodkärlen att slappna av och blodtrycket att sjunka. Hydroklortiazid tillhör en grupp mediciner (kallade tiaziddiuretika) som ökar urinutsöndringen och därigenom sänker blodtrycket.

De två aktiva ämnena i Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva samverkar så att blodtrycket sänks mer än om man givit ämnena var för sig.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva används vid behandling av högt blodtryck hos vuxna (essentiell hypertoni) då behandling med enbart irbesartan eller hydroklortiazid ej givit tillräcklig kontroll av blodtrycket.

2. Vad du behöver veta innan du tar Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva

Ta inte Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva

- om du är allergisk mot irbesartan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är allergisk mot hydroklortiazid eller mot någon annan sulfonamidbaserad medicin
- gravida kvinnor ska inte använda Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva under de 6 sista månaderna av graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva, se avsnitt Graviditet och amning)
- om du har allvarliga lever- eller njurproblem
- om du har svårigheter att 'kasta vatten'
- om din läkare bedömer att du har ett tillstånd som förknippas med ihållande höga kalciumnivåer eller låga kaliumnivåer i blodet
- om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion och behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva om något av följande gäller för dig:

- om du får kraftig kräkning eller diarré
- om du lider av njurproblem, inklusive njurtransplantation
- om du lider av hjärtproblem
- om du lider av leverproblem
- om du lider av diabetes
- om du lider av lupus erytematosus (också känt som lupus eller SLE)
- om du lider av primär aldosteronism (ett tillstånd förknippat med hög produktion av hormonet aldosteron, vilket orsakar minskad utsöndring av natrium och i sin tur en förhöjning av blodtrycket)
- om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ACE-hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.
 - aliskiren
- om du har haft hudcancer eller om du får en oförudd hudförändring under behandlingen. Behandling med hydroklorotiazid, särskilt långvarig användning med höga doser, kan öka risken för vissa typer av hud- och läppcancer (icke-melanom hudcancer). Skydda din hud från exponering för solljus och UV-strålar medan du tar Irbesartan/Hydrochlorotiazide Teva.

Din läkare kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum.

Se även informationen under rubriken ”Ta inte Irbesartan/Hydrochlorotiazide Teva”.

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva rekommenderas inte under tidig graviditet och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador, se avsnitt Graviditet, amning och fertilitet.

Du bör också tala om för din läkare:

- om du står på saltfattig diet
- om du har symtom som onormal törst, muntorrhet, allmän svaghet, sömnlighet, muskelsmärta eller -kramp, illamående, kräkning, eller en onormalt snabb hjärtfrekvens vilket kan indikera en alltför stark effekt av hydroklorotiazid (som finns i Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva)
- om du märker ökad solkänslighet hos huden, som blir bränd (med rodnad, klåda, svullnad, blåsbildning) snabbare än vanligt
- om du skall opereras eller få narkos
- om du får synförändringar eller smärta i ett eller båda av dina ögon under tiden du tar Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva. Detta kan vara ett tecken på att du utvecklat glaukom (ökat tryck i dina ögon). Du ska då avsluta behandlingen med Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva och uppsöka läkare.

Hydroklorotiazid som finns i denna medicin kan ge ett positivt resultat vid dopingtest.

Barn och ungdomar

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva bör inte ges till barn eller ungdomar (under 18 år). Kontakta omedelbart din läkare om ett barn sväljer några tabletter.

Andra läkemedel och Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder:

Om du tar en ACE-hämmare eller aliskiren (se även informationen under rubrikerna ”Ta inte Irbesartan/Hydrochlorotiazide Teva” och ”Varningar och försiktighet”).

Urindrivande läkemedel såsom hydroklortiazid som finns i Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva kan påverka andra mediciner. Läkemedel som innehåller litium bör ej tas tillsammans med Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva utan noggrann kontroll av din läkare.

Du kan behöva gå på blodprovskontroller om du tar:

- kaliumtillägg
- saltersättning innehållande kalium
- kaliumsparande mediciner eller andra urindrivande läkemedel
- vissa laxermedel
- läkemedel för behandling av gikt
- terapeutiskt vitamin D-tillägg
- läkemedel för att kontrollera hjärtrytmen
- läkemedel mot diabetes (tablett eller insulin)
- karbamazepin (ett läkemedel för behandling av epilepsi)

Det är också viktigt att tala om för din läkare om du tar andra mediciner för att sänka blodtrycket, steroider, läkemedel för att behandla cancer, smärtstillande, medel mot ledinflammationer eller kolestyramin- och kolestipolresiner för att sänka kolesterolnivåerna i blodet.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva med alkohol

På grund av hydroklortiazidinhållet i Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva kan du, om du dricker alkohol under behandling med den här medicinen, få en ökad känsla av yrsel då du ställer dig upp, särskilt då du ställer dig upp från sittande ställning.

Graviditet och amning

Graviditet

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva bör inte användas under graviditeten och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador.

Amning

Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn, särskilt om ditt barn är nyfött eller föddes för tidigt.

Körförmåga och användning av maskiner

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva har sannolikt ingen inverkan på din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Tillfälligtvis kan dock yrsel eller trötthet uppstå under behandling av högt blodtryck. Om du drabbas av detta, tala då med din läkare innan du kör eller använder maskiner.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dosering

Rekommenderad dos av Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva är en tablett dagligen.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva ordineras vanligtvis av din läkare när tidigare behandling mot

högt blodtryck inte givit tillräcklig blodtryckssänkning. Din läkare talar om för dig hur du skall byta från tidigare behandling till Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva.

Intag

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva **används oralt**. Svälj tabletterna med en tillräcklig mängd vätska (t ex ett glas med vatten). Du kan ta Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva med eller utan föda. Du bör försöka att ta den dagliga dosen vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Det är viktigt att du fortsätter att ta Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva tills din läkare ger dig andra instruktioner.

Maximal blodtryckssänkning bör uppnås 6-8 veckor efter det att behandlingen påbörjats.

Om du har tagit för stor mängd av Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva

Om du av misstag tar för många tabletter, kontakta omedelbart din läkare.

Om du har glömt att ta Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva

Om du av misstag hoppar över en daglig dos, ta då bara nästa dos på normalt sätt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för en glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kan kräva medicinsk behandling.

Sällsynta fall av såväl allergiska hudreaktioner (hudutslag, nässelutslag) som lokal svullnad av ansikte, läppar och/eller tunga har rapporterats hos patienter som behandlats med irbesartan. **Om du får något av dessa symtom eller blir andfädd**, sluta då att ta Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva och kontakta omedelbart din läkare.

Biverkningar som rapporterades i kliniska prövningar hos patienter som behandlades med kombinationen irbesartan och hydroklortiazid var:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 patienter):

- illamående/kräkningar
- förändrad urinavgång
- trötthet
- yrsel (också när man reser sig upp från liggande eller sittande ställning)
- blodprover kan visa förhöjda nivåer av ett enzym som mäter muskel- och hjärtfunktion (kreatinkinas) eller förhöjda nivåer av ämnen som mäter njurfunktion (ureakväve i blodet, kreatinin).

Om någon av dessa biverkningar orsakar dig problem, meddela din läkare.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 patienter):

- diarré
- lågt blodtryck
- svimningskänsla
- hjärklappning
- rodnad
- svullnad
- försämrad sexuell förmåga
- blodprover kan visa minskade nivåer av kalium och natrium i blodet.

Om någon av dessa biverkningar orsakar dig problem, meddela din läkare.

Vissa biverkningar har rapporterats efter det att kombinationen irbesartan och hydroklortiazid har kommit ut på marknaden. Biverkningar utan känd frekvens är: huvudvärk, ringningar i öronen, hosta, smakförändringar, matsmältningsbesvär, led- och muskelsmärter, störd leverfunktion och nedsatt njurfunktion, ökade nivåer av kalium i blodet och allergiska reaktioner som hudutslag, näselfeber, svullnad av ansikte, läppar, mun tunga eller hals. Gulsot (guldfärgning av huden och/eller av ögonvitorna) har, som mindre vanlig biverkning, också rapporterats.

Som för alla kombinationer av två aktiva ämnen, så kan biverkningar som förknippats med varje enskilt aktivt ämne ej uteslutas.

Biverkningar som förknippas med enbart irbesartan:

I tillägg till de biverkningar som beskrivs ovan, har också bröstsmärtor, allvarliga allergiska reaktioner (anafylaktisk chock) och minskat antal blodplättar (en blodcell som behövs för att blodet ska kunna koagulera) rapporterats.

Biverkningar som förknippas med enbart hydroklortiazid:

Aptitförlust; magbesvär; magkramp; förstoppning; gulsot vilket visar sig som guldfärgning av huden och/eller av ögonvitorna; inflammation i bukspottkörteln kännetecknad av svår smärta i övre delen av magen, ofta med illamående och kräkningar; sömstörningar; depression; dimsyn; brist på vita blodkroppar, vilket kan leda till frekventa infektioner, feber; minskat antal blodplättar (en blodcell som behövs för att blodet ska kunna koagulera), minskat antal röda blodkroppar (anemi) kännetecknat av trötthet, huvudvärk, andfäddhet vid kroppsansträngning, yrsel och blekhet; njursjukdom; lungproblem inklusive lunginflammation eller vätskeansamling i lungorna; ökad hudkänslighet för solen; inflammation av blodkärl; en hudsjukdom som kännetecknas av att huden fjällar på hela kroppen; kutan lupus erytematosus, vilket identifieras genom ett hudutslag som kan förekomma i ansikte, nacke och hårbotten; allergiska reaktioner; svaghet och muskelryckning; förändrad hjärtfrekvens; minskat blodtryck vid förändrad kroppsställning; svullnad av spottkörtlarna; höga blodsockernivåer; socker i urinen; ökade nivåer av vissa typer av blodfetter; höga urinsyrenivåer i blodet, något som kan orsaka gikt.

Ingen känd frekvens: Hud- och läppcancer (Icke-melanom hudcancer)

Det är känt att biverkningar förknippade med hydroklortiazid kan öka med högre doser.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

För Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva förpackade i vit ogenomskinlig PVC-PVdC-aluminiumblister: Förvaras vid högst 30°C.

För Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva förpackade i aluminium-aluminiumblister: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är irbesartan och hydroklortiazid.
Varje Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/12,5 mg filmdragerad tablett innehåller 300 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid.
- Övriga innehållsämnen är:
Tablettkärna: povidon, pregelatiniserad stärkelse (majs), poloxamer 188, mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, kolloidal vattenfri kiseldioxid och magnesiumstearat.
Filmdragering för styrkan 300 mg/12,5 mg: hypromellos, titandioxid, polyetylenglykol 6000 (makrogol), polyetylenglykol 400 (makrogol) röd järnoxid, gul järnoxid och svart järnoxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter är ljusrosa till rosa, kapselformade filmdragerade tabletter. Ena sidan av tablettens är präglad med "93" och den andra med "7239".

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva finns i förpackningsstorlekar om 7, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 och 100 filmdragerade tabletter i icke-perforerade blister, i förpackningar om 50x1 filmdragerad tablett i endosblister och i förpackning om 28 filmdragerade tabletter i icke-perforerade kalenderblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande av försäljning:

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederländerna

Tillverkare:

Teva Operations Poland Sp.z.o.o
ul. Mogilska 80
31-546 Kraków
Polen

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Ungern

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Storbritannien

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България
Актавис ЕАД
Тел: +359 24899582

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland
Teva GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti
UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα
Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 2107279099

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 13720000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51321740

Ísland
ratiopharm Oy
Finnland
Puh/Tel: +358 201805900

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος
Teva Ελλάς Α.Ε.

Lietuva
UAB Sicor Biotech
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51321740

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 214767550

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika
Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland
ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige
Teva Sweden AB

Tηλ: +30 2107279099

Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977628500

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Bipacksedel: Information till användaren

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/25 mg filmdragerade tabletter irbesartan / hydroklortiazid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva
3. Hur du tar Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva är och vad det används för

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva är en kombination av två aktiva ämnen, irbesartan och hydroklortiazid. Irbesartan tillhör en grupp läkemedel som kallas angiotensin-II receptor antagonister. Angiotensin-II är ett ämne, som produceras i kroppen, och som binds till vissa strukturer (receptorer) i blodkärlen och får dem att dra ihop sig. Detta leder till ett ökat blodtryck. Irbesartan förhindrar bindningen av angiotensin-II till dessa receptorer, och får blodkärlen att slappna av och blodtrycket att sjunka. Hydroklortiazid tillhör en grupp mediciner (kallade tiaziddiuretika) som ökar urinutsöndringen och därigenom sänker blodtrycket.

De två aktiva ämnena i Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva samverkar så att blodtrycket sänks mer än om man givit ämnena var för sig.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva används vid behandling av högt blodtryck hos vuxna (essentiell hypertoni) då behandling med enbart irbesartan eller hydroklortiazid ej givit tillräcklig kontroll av blodtrycket.

2. Vad du behöver veta innan du tar Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva

Ta inte Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva

- om du är allergisk mot irbesartan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är allergisk mot hydroklortiazid eller mot någon annan sulfonamidbaserad medicin Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva, eller mot läkemedel kemiskt besläktade med sulfonamid (fråga din läkare eller apotekspersonal för närmare klagörande)
- gravida kvinnor ska inte använda Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva under de 6 sista månaderna av graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva, se avsnitt Graviditet och amning)
- om du har allvarliga lever- eller njurproblem
- om du har svårigheter att 'kasta vatten'
- om din läkare bedömer att du har ett tillstånd som förknippas med ihållande höga kalciumnivåer eller låga kaliumnivåer i blodet

- om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion och behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva om något av följande gäller för dig:

- om du får kraftig kräkning eller diarré
- om du lider av njurproblem, inklusive njurtransplantation
- om du lider av hjärtproblem
- om du lider av leverproblem
- om du lider av diabetes
- om du lider av lupus erythematosus (också känt som lupus eller SLE)
- om du lider av primär aldosteronism (ett tillstånd förknippat med hög produktion av hormonet aldosteron, vilket orsakar minskad utsöndring av natrium och i sin tur en förhöjning av blodtrycket)
- om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ACE-hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.
 - aliskiren
- om du har haft hudcancer eller om du får en oförutsedd hudförändring under behandlingen. Behandling med hydroklorotiazid, särskilt långvarig användning med höga doser, kan öka risken för vissa typer av hud- och läppcancer (icke-melanom hudcancer). Skydda din hud från exponering för solljus och UV-strålar medan du tar Irbesartan/Hydrochlorotiazide Teva.

Din läkare kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum.

Se även informationen under rubriken ”Ta inte Irbesartan/Hydrochlorotiazide Teva”.

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva rekommenderas inte under tidig graviditet och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador, se avsnitt Graviditet, amning och fertilitet.

Du bör också tala om för din läkare:

- om du står på saltfattig diet
- om du har symtom som onormal törst, muntorrhet, allmän svaghet, sömnhet, muskelsmärta eller -kramp, illamående, kräkning, eller en onormalt snabb hjärtfrekvens vilket kan indikera en alltför stark effekt av hydroklorotiazid (som finns i Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva)
- om du märker ökad solkänslighet hos huden, som blir bränd (med rodnad, klåda, svullnad, blåsbildning) snabbare än vanligt
- om du skall opereras eller få narkos
- om du får synförändringar eller smärta i ett eller båda av dina ögon under tiden du tar Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva. Detta kan vara ett tecken på att du utvecklat glaukom (ökat tryck i dina ögon). Du ska då avsluta behandlingen med Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva och uppsöka läkare.

Hydroklorotiazid som finns i denna medicin kan ge ett positivt resultat vid dopingtest.

Barn och ungdomar

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva bör inte ges till barn eller ungdomar (under 18 år). Kontakta omedelbart din läkare om ett barn sväljer några tabletter.

Andra läkemedel och Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder:

Om du tar en ACE-hämmare eller aliskiren (se även informationen under rubrikerna ”Ta inte Irbesartan/Hydrochlorotiazide Teva” och ”Varningar och försiktighet”).

Urindrivande läkemedel såsom hydroklortiazid som finns i Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva kan påverka andra mediciner. Läkemedel som innehåller litium bör ej tas tillsammans med Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva utan noggrann kontroll av din läkare.

Du kan behöva gå på blodprovskontroller om du tar:

- kaliumtillägg
- saltersättning innehållande kalium
- kaliumsparande mediciner eller andra urindrivande läkemedel
- vissa laxermedel
- läkemedel för behandling av gikt
- terapeutiskt vitamin D-tillägg
- läkemedel för att kontrollera hjärtrytmen
- läkemedel mot diabetes (tablett eller insulin)
- karbamazepin (ett läkemedel för behandling av epilepsi)

Det är också viktigt att tala om för din läkare om du tar andra mediciner för att sänka blodtrycket, steroider, läkemedel för att behandla cancer, smärtstillande, medel mot ledinflammationer eller kolestyramin- och kolestipolresiner för att sänka kolesterolnivåerna i blodet.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva med alkohol

På grund av hydroklortiazidinnehållet i Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva kan du, om du dricker alkohol under behandling med den här medicinen, få en ökad känsla av yrsel då du ställer dig upp, särskilt då du ställer dig upp från sittande ställning.

Graviditet och amning

Graviditet

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig. Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva bör inte användas under graviditeten och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador.

Amning

Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn, särskilt om ditt barn är nyfött eller föddes för tidigt.

Körförmåga och användning av maskiner

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva har sannolikt ingen inverkan på din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Tillfälligtvis kan dock yrsel eller trötthet uppstå under behandling av högt blodtryck. Om du drabbas av detta, tala då med din läkare innan du kör eller använder maskiner.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dosering

Rekommenderad dos av Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva är en tablett dagligen. Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva ordinerar vanligtvis av din läkare när tidigare behandling mot högt blodtryck inte givit tillräcklig blodtryckssänkning. Din läkare talar om för dig hur du skall byta från tidigare behandling till Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva.

Intag

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva **används oralt**. Svälj tabletterna med en tillräcklig mängd vätska (t ex ett glas med vatten). Du kan ta Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva med eller utan föda. Du bör försöka att ta den dagliga dosen vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Det är viktigt att du fortsätter att ta Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva tills din läkare ger dig andra instruktioner.

Maximal blodtryckssänkning bör uppnås 6-8 veckor efter det att behandlingen påbörjats.

Om du har tagit för stor mängd av Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva

Om du av misstag tar för många tabletter, kontakta omedelbart din läkare.

Om du har glömt att ta Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva

Om du av misstag hoppar över en daglig dos, ta då bara nästa dos på normalt sätt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för en glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kan kräva medicinsk behandling.

Sällsynta fall av såväl allergiska hudreaktioner (hudutslag, nässelutslag) som lokal svullnad av ansikte, läppar och/eller tunga har rapporterats hos patienter som behandlats med irbesartan. **Om du får något av dessa symtom eller blir andfädd**, sluta då att ta Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva och kontakta omedelbart din läkare.

Biverkningar som rapporterades i kliniska prövningar hos patienter som behandlades med kombinationen irbesartan och hydroklortiazid var:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 patienter):

- illamående/kräkningar
- förändrad urinavgång
- trötthet
- yrsel (också när man reser sig upp från liggande eller sittande ställning)
- blodprover kan visa förhöjda nivåer av ett enzym som mäter muskel- och hjärtfunktion (kreatinkinas) eller förhöjda nivåer av ämnen som mäter njurfunktion (ureakväve i blodet, kreatinin).

Om någon av dessa biverkningar orsakar dig problem, meddela din läkare.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 patienter):

- diarré
- lågt blodtryck
- svimningskänsla
- hjärtklappning
- rodnad
- svullnad
- försämrad sexuell förmåga
- blodprover kan visa minskade nivåer av kalium och natrium i blodet.

Om någon av dessa biverkningar orsakar dig problem, meddela din läkare.

Vissa biverkningar har rapporterats efter det att kombinationen irbesartan och hydroklortiazid har kommit ut på marknaden. Biverkningar utan känd frekvens är: huvudvärk, ringningar i öronen, hosta, smakförändringar, matsmältningsbesvär, led- och muskelsmärter, störd leverfunktion och nedsatt njurfunktion, ökade nivåer av kalium i blodet och allergiska reaktioner som hudutslag, nässelfeber, svullnad av ansikte, läppar, mun tunga eller hals. Gulsot (guldfärgning av huden och/eller av ögonvitorna) har, som mindre vanlig biverkning, också rapporterats.

Som för alla kombinationer av två aktiva ämnen, så kan biverkningar som förknippats med varje enskilt aktivt ämne ej uteslutas.

Biverkningar som förknippas med enbart irbesartan:

I tillägg till de biverkningar som beskrivs ovan, har också bröstsmärter, allvarliga allergiska reaktioner (anafylaktisk chock) och minskat antal blodplättar (en blodcell som behövs för att blodet ska kunna koagulera) rapporterats.

Biverkningar som förknippas med enbart hydroklortiazid:

Aptitförlust; magbesvär; magkramp; förstoppning; gulsot vilket visar sig som guldfärgning av huden och/eller av ögonvitorna; inflammation i bukspottkörteln kännetecknad av svår smärta i övre delen av magen, ofta med illamående och kräkningar; sömstörningar; depression; dimsyn; brist på vita blodkroppar, vilket kan leda till frekventa infektioner, feber; minskat antal blodplättar (en blodcell som behövs för att blodet ska kunna koagulera), minskat antal röda blodkroppar (anemi) kännetecknat av trötthet, huvudvärk, andfäddhet vid kroppsansträngning, yrsel och blekhet; njursjukdom; lungproblem inklusive lunginflammation eller vätskeansamling i lungorna; ökad hudkänslighet för solen; inflammation av blodkärl; en hudsjukdom som kännetecknas av att huden fjällar på hela kroppen; kutan lupus erytematosus, vilket identifieras genom ett hudutslag som kan förekomma i ansikte, nacke och hårbotten; allergiska reaktioner; svaghet och muskelryckning; förändrad hjärtfrekvens; minskat blodtryck vid förändrad kroppsställning; svullnad av spottkörtlarna; höga blodsockernivåer; socker i urinen; ökade nivåer av vissa typer av blodfetter; höga urinsyrenivåer i blodet, något som kan orsaka gikt.

Ingen känd frekvens: Hud- och läppcancer (Icke-melanom hudcancer)

Det är känt att biverkningar förknippade med hydroklortiazid kan öka med högre doser.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

För Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva förpackade i vit ogenomskinlig PVC-PVdC-aluminiumblister: Förvaras vid högst 30°C.

För Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva förpackade i aluminium-aluminiumblister: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är irbesartan och hydroklortiazid.
Varje Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/25 mg filmdragerad tablett innehåller 300 mg irbesartan och 25 mg hydroklortiazid.
- Övriga innehållsämnen är:
Tablettkärna: povidon, pregelatiniserad stärkelse (majs), poloxamer 188, mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, kolloidal vattenfri kiseldioxid och magnesiumstearat.
Filmdragering för styrkan 300 mg/25 mg: hypromellos, titandioxid, polyetylen glykol 6000 (makrogol), polyetylen glykol 400 (makrogol), röd järndioxid, indigotin (Indigokarmin aluminium lake FD&C blue#2) och svart järnoxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/25 mg filmdragerade tabletter är rosa till mörkrosa, kapselformade filmdragerade tabletter. Ena sidan av tablettens är präglad med "93" och den andra med "7469".

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva finns i förpackningsstorlekar om 7, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 och 100 filmdragerade tabletter i icke-perforerade blister, i förpackningar om 50x1 filmdragerad tablett i endosblister och i förpackning om 28 filmdragerade tabletter i icke-perforerade kalenderblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande av försäljning:

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederländerna

Tillverkare:

Teva Operations Poland Sp.z.o.o
ul. Mogilska 80
31-546 Kraków
Polen

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Ungern

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Storbritannien

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

Актавис ЕАД
Тел: +359 24899582

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 2107279099

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51321740

Ísland

ratiopharm Oy
Finnland
Puh/Tel: +358 201805900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Lietuva

UAB Sicor Biotech
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 2107279099

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā

Tel: +371 67323666

United Kingdom

Teva UK Limited

Tel: +44 1977628500

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Bilaga IV
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Läkemedel som innehåller sartan är viktiga behandlingsalternativ för allvarliga eller potentiellt allvarliga tillstånd såsom hypertoni eller vissa hjärt- eller njursjukdomar. Effekt och säkerhet för läkemedel som innehåller sartan vid dessa indikationer är i sig väletablerade och ifrågasätts inte i denna hänskjutning. Huvudfrågan i denna hänskjutning rör detektion av kontamineringar med *N*-nitrosamin (särskilt NDMA och/eller NDEA) i sartaner, den resulterande potentiella långsiktiga risken för patienter och åtgärder för att så mycket som möjligt minimera dessa kontamineringar.

Nitrosaminer är kemiskt enkla molekyler och kan bildas i läkemedelstillverkningssteg närhelst det förekommer sekundära (eller tertiära) aminer och nitriter, vanligtvis i sura förhållanden. Detta är bakgrunden till det aktuella hänskjutningsförfarandet. Det bör dock noteras att nitrosaminer även kan bildas i många andra situationer, däribland i biologiska processer.

NDMA och NDEA är två av de mest potenta mutagena karcinogenerna man känner till. Så snart problemet med nitrosaminkontaminering blev känt, vidtogs omedelbara försiktighetsåtgärder av behöriga myndigheter i hela EU såsom att återkalla berörda tillverkningssatser från apotek. Först var detta endast nödvändigt för API:er (aktiva läkemedelssubstanser) som innehöll valsartan från några få tillverkare men senare även för vissa andra sartaner med en tetrazolring.

Bedömning av den ökade risken för cancer

Påverkan av NDMA och NDEA på människans hälsa är för närvarande endast extrapolerad från djurstudier. Men eftersom mekanismerna för DNA-skador som dokumenterats i dessa studier även är relevanta för människor och *in vitro*-data i humana celler inte skiljer sig signifikant från de i djurceller, är det välbetänkt att anta att effekterna som setts hos djur även kan uppkomma hos människor efter exponering för tillräckligt stora mängder av dessa nitrosaminer.

Förutom NDMA och NDEA, har andra *N*-nitrosaminer detekterats i några få läkemedel som innehåller sartan. Riskerna som blir följden av multipla exponeringar anses vara additiva hos patienter eftersom mutagena karcinogener för närvarande betraktas som toxiner som ackumuleras.

ICH M7(R1)-riktlinjen anger principer för bestämning av gränsvärden för mutagena/DNA-reaktiva orenheter. Bestämningen av ett acceptabelt intag (AI) baseras på extrapolering av karcinogen risk från karcinogenicitetsdata från råttor, som dosen som resulterar i ett cancerfall bland 100 000 individer som exponerats för orenheten under en livstid. *N*-nitrosaminer tillhör en förening av typen "cohort of concern" i denna riktlinje. Av dessa skäl bör orenheter av *N*-nitrosamin i läkemedel såsom sartaner avsedda för långvarig användning reduceras så mycket som möjligt.

En fullständig riskbedömning för patienter som tidigare exponerats för orenheter i form av NDMA och/eller NDEA i sartaner, särskilt valsartan som visade sig innehålla den högsta nitrosaminkontamineringen, är inte möjlig eftersom den verkliga omfattningen av patientexponering är okänd. För en individuell riskbedömning skulle det krävas data om exakt vilka läkemedel och tillverkningssatser som använts av varje enskild patient. Därför baseras riskbedömningen på ett potentiellt värsta scenario, vilket skulle vara en partiellt kombinerad exponering för de högsta nivåerna av NDEA i 4 år (2011–2015) och för NDMA i 6 år (2012–2018) rapporterat från en sartan, vilket resulterar i en kumulativ teoretisk ökad cancerrisk på 29,5:100 000 eller 1:3 390 (0,029 %) vid extrapolering från de tillgängliga råttstudierna enligt ICH M7(R1). Jämfört med livstidscancerrisken i den europeiska populationen på cirka 50 %, anses denna extra risk vara mycket låg.

Överväganden om övervakning av exponerade patienter

Den ovan angivna mycket begränsade teoretiska risken måste vägas mot riskerna med potentiella åtgärder för att övervaka patienter såsom koloskopi eller gastroskopi vilka kan överskrida den teoretiska ökade cancerrisken. Exempelvis har man i en färsk granskning uppskattat riskerna för perforation till 4 per 10 000 (95 % konfidensintervall, 2-5) och större blödning till 8 per 10 000 (95 % konfidensintervall, 5-14) med screeningkoloskopi. Dessutom fann man att stigande ålder, komorbiditet och användning av antikoagulanter hade ett starkt samband med både gastrointestinala och icke-gastrointestinala komplikationer. Vidare är det fortfarande inte tillräckligt utrett vilket/vilka som är målorgan för NDMA/NDEA-toxicitet hos människa.

Av dessa skäl kunde inte kommittén för humanläkemedel (CHMP) identifiera cancerscreeningsmetoder som patienter skulle ha nytta av.

Åtgärder för att minska risken

Lämpliga reglerande åtgärder (såsom att avskilja eller återkalla tillverkningssatser) har vidtagits där det var relevant.

Fler åtgärder behövs för att prospektivt minimera ny uppkomst av sådan kontaminering.

Baserat på alla tillgängliga data kräver CHMP följande:

1. Obligatoriska riskbedömningar ska utföras för tillverkningsprocesser för läkemedelssubstanser i syfte att utvärdera den teoretiska risken för *N*-nitrosaminbildning och -kontaminering.
2. Modifiering av tillverkningsprocesser, där det behövs, för att minimera kontaminering så mycket som möjligt.
3. Införande av en kontrollstrategi för att detektera och kontrollera orenheter av *N*-nitrosamin i API:n (eller intermediärt, om det är motiverat).

Specifikt ansåg CHMP att gränsvärdena för NDMA och NDEA bör vara så låga som det är tekniskt möjligt. I detta avseende skulle ett kvantifieringsgränsvärde på 0,03 ppm för NDMA och NDEA vara möjligt att uppnå enligt tillgängliga data om analysmetoder. Detta gränsvärde betraktas som en tillräckligt robust tröskel för API:er som tekniskt kan uppnås. Jämfört med nivåerna för dagligt intag som beräknats baserat på ICH M7(R1) med användning av icke-klinisk toxicologi, är det möjligt att generera ytterligare säkerhetsfaktorer som varierar från 2,73 till 27,3 för NDMA och från 10,0 till 100 för NDEA, genom att definiera 0,03 ppm som det gemensamma tekniska målet för NDEA och NDMA i tetrazolsartan-API:er. Det bakomliggande konceptet för den föreslagna metoden är att hålla mängden av orenheter av *N*-nitrosamin så låg som möjligt, oavsett typen av sartan eller dos.

Gränsvärdet på 0,03 ppm för NDMA och NDEA kommer att kunna genomdrivas efter en övergångsperiod på 2 år från meddelandet om kommissionens beslut. Under denna tidsperiod måste innehavarna av tillståndet för försäljning och tillverkarna införa relevanta ändringar i tillverkningsprocesserna för läkemedelssubstanserna, samt utveckla lämpliga analysmetoder samtidigt som de säkerställer adekvat leverans till marknaden av dessa viktiga läkemedel. Ett tillfälligt gränsvärde baserat på dagliga intag enligt principerna i ICH M7(R1) med användning av toxikologiska data fastställs för att kunna hålla dessa orenheter på en godtagbar nivå under tiden. Dessa tillfälliga gränsvärden baseras på den maximala dagliga dos som är godkänd inom EU för varje sartan och varierar därför mellan dem, så som beskrivs i nedanstående tabell:

Läkemedelssubstans	Max. daglig dos (mg)	NDEA Gränsvärde i ppm i API	NDMA Gränsvärde i ppm i API
Valsartan	320	0,082	0,300
Losartan	150	0,177	0,640
Olmesartan	40	0,663	2,400
Irbesartan	300	0,088	0,320
Kandesartan	32	0,820	3,000

Om NDMA och NDEA skulle detekteras parallellt i en API-tillverkningsatts, skulle detta leda till att tillverkningsattsens inte godkänns, med tanke på att en kombinerad kontaminering skulle leda till en kombinerad risk, vilken kanske skulle vara högre än ett extra cancerfall hos 100 000 individer.

Dessa åtgärder är inriktade på NDMA och NDEA, men principerna som används i denna procedur i termer av toxikologisk bedömning, kontrollstrategi och ändringar i tillverkningsprocesserna för läkemedelssubstanser ska även tillämpas analogt på andra nitrosaminer.

Om andra nitrosaminer identifieras ska detta genast rapporteras till de behöriga myndigheterna, tillsammans med en toxikologisk bedömning av orenheten, en klinisk bedömning för de exponerade patienterna, en analys av grundorsaken och en plan för korrigerande åtgärd (t.ex. ändringar i tillverkningsprocessen).

Totalt sett, med beaktande av de tillgängliga data som bedömts i detta förfarande, är nyttariskförhållandet för läkemedel som innehåller en sartan med en tetrazolring oförändrat positivt under förutsättning att villkoren införs.

Skäl till yttrandet från kommittén för humanläkemedel

Skälen är följande:

- CHMP har bedömt förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för produkter som innehåller sartaner med en tetrazolgrupp (kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan).
- CHMP granskade data om kvalitet avseende tillverkningsprocesserna för sartaner med en tetrazolgrupp, analysdata inklusive testresultat och tillgängliga metoder, och toxikologiska data som är tillgängliga för de N-nitrosaminer som hittades i vissa av dessa produkter. CHMP gjorde även en riskbedömning för patienter som tidigare hade exponerats för NDMA och NDEA i sartaner och beräknade dagliga intagsnivåer baserat på principerna i ICH M7(R1) vilka associeras med en extra livstidsrisk på 1 hos 100 000 patienter.
- Baserat på analysen av potentiella grundorsaker ansåg CHMP att alla innehavare av godkännande för försäljning bör göra riskbedömningar av tillverkningsprocesserna som används för API:erna i sina färdiga produkter för att utvärdera risken för bildande och kontaminering av N-nitrosamin.
- En tvåårig övergångsperiod betraktas som godtagbar för att ändra produktionsprocesser för att uppnå synteser i vilka det inte bildas N-nitrosaminer, införa analysmetoder för kontrollstrategin och undvika produktbrister.
- Under denna period bör NDMA- och NDEA-orenheter i API kontrolleras under en övergångsperiod med gränsvärden som beräknats på grundval av principerna i ICH M7(R1) med användning av validerade testmetoder.
- Efter övergångsperioden bör ett gränsvärde för NDMA och NDEA på högst 0,03 ppm införas, vilket återger den lägsta kvantifierbara nivån baserat på kapaciteten hos de tillgängliga analysmetoderna.

- Om andra N-nitrosaminer detekteras ska detta genast rapporteras till de behöriga myndigheterna, tillsammans med en toxikologisk bedömning av orenheten, en klinisk bedömning för de exponerade patienterna, en analys av grundorsaken och en plan för korrigerande åtgärder.
- CHMP kunde inte identifiera cancerscreeningsmetoder som patienter skulle ha nytta av, med tanke på osissheten om vilka målorganen är för NDMA/NDEA-toxicitet hos människa och riskerna med åtgärderna för att övervaka patienter, såsom koloskopi eller gastroskopi, vilka kan överskrida den teoretiska extra cancerrisken.

CHMP:s yttrande

CHMP anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan eller valsartan fortfarande är gynnsamt i enlighet med de villkor som beskrivs ovan.

CHMP rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännande för försäljning av läkemedel som innehåller kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan eller valsartan.