

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 150 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti 26,65 mg sisältää laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Persikanvärinen, kaksoiskupera, soikeanmuotoinen, jossa on toisella puolella sydän ja toisella puolella numero 2775.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiellin hypertension hoito.

Tämä kiinteä annoskombinaatio on tarkoitettu aikuispotilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan pelkällä irbesartaanilla tai pelkällä hydroklooritiatsidilla (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS voidaan ottaa kerran päivässä ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.

Annoksen titraamista yksittäisillä aineilla (irbesartaani ja hydroklooritiatsidi) voidaan suositella.

Kun on kliinisesti tarkoituksenmukaista, suoraa muuttamista monoterapiasta kiinteään kombinaatioon voidaan harkita:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa pelkällä hydroklooritiatsidilla tai pelkällä 150 mg:n irbesartaaninannoksella.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa 300 mg:n irbesartaaninannoksella tai Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg -valmisteella.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg -valmisteella.

Annoksia yli 300 mg irbesartaania/25 mg hydroklooritiatsidia kerran päivässä ei suositella.

Tarvittaessa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS voidaan antaa muiden verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Munuaisten vajaatoiminta: hydroklooritiatsidikomponentin vuoksi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoitoa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min). Loop-diureetit ovat tässä suhteessa tiatsideja parempia. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden munuaisten kreatiniinipuhdistuma on ≥ 30 ml/min (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ei ole tarkoitettu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Tiatsideja tulee käyttää varoen potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSn annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Vanhukset: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen annosta ei yleensä tarvitse muuttaa vanhuksille.

Lapsipotilaat: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta ei suositella lapsille ja nuorille, sillä tiedot turvallisuudesta ja tehosta tälle ikäryhmälle puuttuvat.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys valmisteen vaikuttaville aineille, jollekin apuaineelle (ks. kohta 6.1) tai muille sulfonamideille (hydroklooritiatsidi on sulfonamidijohdos)
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min)
- Vaikeasti hoidettava hypokalemia, hyperkalsemia
- Vaikea maksan vajaatoiminta, sappiteiden tukkeutumisesta aiheutuva maksakirroosi ja kolestaasi

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hypotensio - volyymin vaje: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoitoon on harvoin liittynyt oireista hypotoniaa hypertensiivisillä potilailla, joilla ei ole muita hypotonian riskitekijöitä. Oireista hypotoniaa voi ilmetä potilailla, joilla on voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun aiheuttama neste- ja/tai natriumvaje. Tällaiset tilat tulee hoitaa ennen Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoidon aloittamista.

Munuaisvaltimoahtauma - renovaskulaarinen hypertensio: vaikean hypotonian ja munuaisten vajaatoiminnan riski on lisääntynyt potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma ja jota hoidetaan ACE-estäjillä tai angiotensiini-II-reseptori- antagonisteilla. Vaikka tällaista ei ole dokumentoitu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoidon yhteydessä, samanlaista vaikutusta voidaan olettaa esiintyvän.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisensiirto: hoidettaessa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita suositellaan seerumin kalium-, kreatiniini- ja virtsahappotasoon säännöllistä seurantaa. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSn käytöstä ei ole kokemuksia hiljattain munuaissiirännäisen saaneilla potilailla. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta ei tule käyttää jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.3). Tiatsididiureettin liittymää atsootemiaa voi esiintyä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on ≥ 30 ml/min. Tätä kiinteää annoskombinaatiota voidaan antaa varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min, mutta < 60 ml/min).

Maksan vajaatoiminta: tiatsideja tulee käyttää varoen potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta tai progressiivinen maksasairaus, koska pienet neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt voivat aiheuttaa maksakooman. Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoidosta ei ole kliinistä kokemusta.

Aortta- ja mitraaliläppästennoosi, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia: kuten vasodilataattoreiden käytön yhteydessä yleensäkin, aortta- tai mitraaliläppästennoosia tai obstruktiivista hypertrofista kardiomyopatiaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Primaarinen aldosteronismi: primaarisessa aldosteronismissa ei yleensä saavuteta hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteeseen käyttöä ei suositella tässä tapauksessa.

Metaboliset ja endokriiniset vaikutukset: tiatsidihoito voi heikentää glukoosinsietoa.

Diabeetikkopotilailla saattaa insuliini- tai tablettilääkityksen annostuksen muuttaminen olla tarpeen. Piilevä diabetes mellitus voi puhjeta tiatsidihoidon aikana.

Kolesteroli- ja triglyseridiarvojen nousu on liitetty tiatsididiureettihoidon, mutta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteeseen olevan 12,5 mg:n annoksen on ilmoitettu vaikuttavan niihin vain vähän tai ei lainkaan.

Joillakin potilailla voi esiintyä hyperurikemiaa tai kehittyä kihti tiatsidihoidon aikana.

Elektrolyyttitasapainon häiriöt: seerumin elektrolyytit tulee määrittää tietyin väliajoin kuten kaikilla diureetteja saavilla potilailla.

Tiatsidit, hydroklooritiatsidi mukaanlukien, voivat aiheuttaa neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (hypokalemiaa, hyponatremiaa ja hypokloremista alkaloosia). Neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöistä varoittavia oireita ovat suun kuivuminen, jano, heikkous, letargia, uneliaisuus, levottomuus, lihaskipu tai kouristukset, lihasheikkous, hypotonia, oliguria, takykardia ja gastrointestinaalihäiriöt, kuten pahoinvointi tai oksentelu.

Vaikka hypokalemia voi kehittyä tiatsididiureettien käytön yhteydessä, irbesartaanin samanaikainen käyttö voi vähentää diureetin aiheuttamaa hypokalemiaa. Hypokalemian riski on suurin potilailla, joilla on maksakirroosi tai voimakas diureesi, tai jotka eivät ole saaneet suun kautta riittävästi elektrolyyttejä tai saavat samanaikaisesti kortikosteroidi- tai ACTH-hoitoa. Toisaalta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteeseen irbesartaanikomponentin vaikutuksesta saattaa esiintyä hyperkalemiaa, erityisesti munuaisten ja/tai sydämen vajaatoiminnan ja diabetes mellituksen yhteydessä. Riskipotilaiden seerumin kaliumia tulee seurata riittävästi. Samanaikaisesti Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoidon kanssa kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisää tai kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita tulee käyttää varovaisuutta noudattaen (ks. kohta 4.5).

Ei ole viitteitä siitä, että irbesartaani vähentäisi tai estäisi diureetin aiheuttamaa hyponatremiaa.

Kloridivajaus on yleensä lievä eikä tavallisesti vaadi hoitoa.

Tiatsidi voi vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa ajoittaista ja lievää seerumin kalsiumin nousua ilman tiedossa olevia kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Selvä hyperkalsemia voi viitata piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidilääkitys tulee keskeyttää ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

Tiatsidien on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mikä voi johtaa hypomagnesemiaan.

Litium: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteeseen samanaikaista käyttöä litiumin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Dopingtesti: tämän lääkevalmisteeseen sisältämä hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa dopingtestissä positiivisen analyysituloksen.

Yleiset: potilailla, joiden verisuonitonius ja munuaistoiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai munuaistauti, mukaanlukien munuaisvaltimon ahtauma), on tähän järjestelmään vaikuttavaan ACE-estäjähoitoon tai angiotensiini-II-reseptoriantagonistihoitoon liittynyt akuuttia hypotoniaa, atotemiaa, oliguriaa tai harvemmin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Kuten yleensäkin verenpainelääkkeitä käytettäessä, voimakas verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai muu iskeeminen sydän- tai verisuonitauti.

Yliherkkyyssreaktiot hydroklooritiatsidille ovat keskimääräistä yleisempiä potilailla, joilla on anamneesissa allergiaa tai keuhkoastmaa.

LED-taudin pahenemisvaiheita tai aktivoitumista on ilmoitettu tiatsididiureettien käytön yhteydessä.

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on raportoitu herkistymistä auringonvalolle (ks. kohta 4.8).

Hoito suositellaan lopetettavan, jos reaktioita auringonvalolle herkistymisestä esiintyy. Jos diureetin käyttöä pidetään edelleen välttämättömänä, altistuvat ihoalueet suositellaan suojattavan auringonvalolta tai keinotekoiselta UVA-säteilyltä.

Raskaus: Angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorisalpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Laktoosi: tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut verenpainelääkkeet: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen verenpainetta alentava vaikutus voi lisääntyä käytettäessä samanaikaisesti muita verenpainelääkkeitä. Irbesartaani ja hydroklooritiatsidi (annoksia ad 300 mg irbesartaania/25 mg hydroklooritiatsidia) on annettu turvallisesti muiden verenpainelääkkeiden, mukaanlukien kalsiuminestäjien ja beetasalpaajien, kanssa. Aiempi suuriannoksinen diureettihoido voi aiheuttaa volyymivajetta ja lisätä hypotoniatiskiä irbesartaanihoidon alussa tiatsididiureettien käytöstä riippumatta, ellei volyymivajetta ensin korjata (ks. kohta 4.4).

Litium: litiumin ja angiotensiinikonvertaasin estäjien samanaikaisen käytön on kuvattu aiheuttaneen korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuutta. Tällaista vaikutusta on toistaiseksi todettu erittäin harvoin irbesartaanin käytön yhteydessä. Lisäksi tiatsidit vähentävät litiumin puhdistumaa munuaisissa, joten Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen käyttöön voi liittyä litiumtoksisuuden riski. Näin ollen litiumin ja Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Mikäli samanaikainen käyttö on tarpeellista, suositellaan seerumin litiumpitoisuuden huolellista seurantaa.

Kaliumiin vaikuttavat lääkkeet: irbesartaanin kaliumia säästävä teho voi heikentää hydroklooritiatsidin kaliumdepleetiovaikutusta. Muiden lääkevalmisteiden, joihin liittyy kaliumhukkaa ja hypokalemiä (esim. muut kaliureettiset diureetit, ulostuslääkkeet, amfoterisiini, karbenoksoloni, bentsyyliipenisilliininaatrium), voidaan olettaa kuitenkin vahvistavan hydroklooritiatsidin vaikutusta seerumin kaliumiin. Toisaalta muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden käytöstä saatujen kokemusten perusteella kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisän, kaliumia sisältävän suolan korvikkeen tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti nostavien lääkevalmisteiden (esim. hepariininaatrium) samanaikainen käyttö voi kuitenkin nostaa seerumin kaliumpitoisuutta. Seerumin kaliumpitoisuuden seurantaa suositellaan riskipotilailla (ks. kohta 4.4).

Lääkkeet, joihin seerumin kaliumtason häiriöt vaikuttavat: ajoittaista seerumin kaliumin seuraamista suositellaan silloin kun Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoidon kanssa samanaikaisesti käytetään lääkevalmisteita (esim. digitalisglykosideja, rytmihäiriölääkkeitä), joihin seerumin kaliumtason häiriöt vaikuttavat.

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet: kun angiotensiini-II-reseptorin salpaajia käytetään samanaikaisesti steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden kanssa (esim. selektiiviset syklo-oksigenaasi-2 salpaajat, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vuorokausi) ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattaa niiden verenpainetta alentava teho heikentyä. Kuten ACE-estäjien kohdalla, angiotensiini-II salpaajien samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa voi lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä, mukaanlukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, ja seerumin kaliumpitoisuuden nousu, erityisesti potilailla joilla jo hoidon alussa on heikentynyt munuaisfunktiio. Tällaista yhdistelmähoitoa tulee määrätä varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden riittävästä nesteen saannista tulee huolehtia ja munuaisten toiminnan seurantaa tulee harkita hoitoa aloitettaessa sekä määrääjain hoidon aikana.

Lisätietoja irbesartaanin interaktioista: hydroklooritiatsidi ei vaikuttanut irbesartaanin farmakokinetiikkaan kliinisissä tutkimuksissa. Irbesartaani metaboloituu pääasiassa CYP2C9 entsyymin vaikutuksesta ja jossain määrin glukuronisaation vaikutuksesta. Merkittäviä farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia interaktioita ei havaittu annettaessa irbesartaania samanaikaisesti CYP2C9 isoentsyymin kautta metaboloituvan varfariinin kanssa. CYP2C9 entsyymiä indusoivien lääkkeiden, kuten rifampisiin, vaikutusta irbesartaanin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Digoksiinin farmakokinetiikka ei muuttunut samanaikaisesti annetun irbesartaanin vaikutuksesta.

Lisätietoja hydroklooritiatsidin interaktioista: seuraavien lääkevalmisteiden samanaikainen anto voi aiheuttaa interaktion tiatsididiureettien kanssa:

Alkoholi: ortostaattinen hypotonia voi voimistua;

Diabeteslääkkeet (tablettimuotoiset ja insuliinit): diabeteslääkkeen annostusta saatetaan joutua muuttamaan (ks. kohta 4.4);

Kolestyramiini ja kolestipoliresiinit: anioninvaihtoresiinit heikentävät hydroklooritiatsidin imeytymistä;

Kortikosteroidit, ACTH: elektrolyyttidepleetio, etenkin hypokalemia, voi lisääntyä;

Digitalisglykosidit: hypokalemiaa tai hypomagnesemiaa aiheuttava tiatsidi voivat lisätä digitaliksen aiheuttamia sydämen rytmihäiriöitä (ks. kohta 4.4);

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID): ei-steroidisten anti-inflammatoristen lääkkeiden anto voi joillakin potilailla vähentää tiatsididiureettien diureettista, natriureettista ja antihypertensiivistä vaikutusta;

Pressoriamiinit (esim. noradrenaliini): pressoriaminien vaikutus voi vähetä, mutta ei siinä määrin, etteikö niitä voitaisi käyttää;

Ei-depolarisoivat lihasrelaksantit (esim. tubokurariini): ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutus voi voimistua hydroklooritiatsidin vaikutuksesta;

Kihtilääkkeet: kihtilääkkeiden annostusta voidaan joutua muuttamaan, koska hydroklooritiatsidi voi nostaa seerumin virtsahappopitoisuutta. Probenesidin tai sulfiinipyratsonin annostusta voidaan joutua lisäämään. Tiatsididiureettin samanaikainen käyttö voi lisätä allopuriiniyliherkkyyksireaktioiden esiintyvyyttä;

Kalsiumsuolat: tiatsididiureetit voivat lisätä seerumin kalsiumpitoisuutta erittymisen vähetessä. Jos potilaalle on määrättävä kalsiumlisää, tai kalsiumia säästäviä lääkevalmisteita (esim. D-vitamiinihoito) seerumin kalsiumpitoisuutta tulee seurata ja kalsiumin annostusta muuttaa sen mukaisesti;

Muut interaktiot: tiatsidit voivat voimistaa beetasalpaajien ja diatsoksidien hyperglykeemistä vaikutusta. Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, beperideeni) voivat lisätä tiatsidityypisten diureettien hyötyosuutta vähentämällä suoliston motiliteettia ja hidastamalla mahalaukun tyhjentymistä. Tiatsidit voivat lisätä amantadiinin aiheuttamien haittavaikutuksien riskiä. Tiatsidit voivat vähentää sytostaattien munuaiseritystä (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti) ja vahvistaa niiden myelosuppressiivisia vaikutuksia.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus:

Angiotensiini II -reseptorisaalpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin saalpaajien käyttö toisen ja kolmannen
--

raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE-estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida poissulkea. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorisalpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Altistus angiotensiini II -reseptorisalpaajalle toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on tunnetusti haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiata). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorisalpaajille, suositellaan sikiölle tehtävän munuaisten ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorisalpaajia, tulee seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Tiatsidit läpäisevät istukan ja niitä voidaan todeta napanuoraverestä. Ne voivat vähentää istukkaverenkiertoa, aiheuttaa sikiön elektrolyyttihäiriöitä ja mahdollisesti muita aikuisilla esiintyneitä reaktioita. Vastasyntyneen trombositopeniaa tai sikiön tai vastasyntyneen keltaisuutta on ilmoitettu äidin tiatsidihoidon yhteydessä. Koska Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sisältää hydroklooritiatsidia, ei sitä suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Hoito tulee vaihtaa toiseen sopivaan hoitovaihtoehtoon ennen suunniteltua raskautta.

Imetys:

Koska Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS -valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole olemassa tietoa, ei Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS -valmisteen käyttöä suositella, vaan suositellaan vaihtoehtoja lääkitystä, jonka turvallisuusprofiili imetyksen aikana on paremmin todettu, erityisesti kun imetetään vastasyntynyttä lasta tai keskosta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Farmakodynaamisten ominaisuuksien perusteella Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ei todennäköisesti vaikuta niihin. Ajoneuvolla ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että verenpainelääkitys voi aiheuttaa ajoittaista huimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmiste:

Taulukossa 1 esitetään spontaanisti raportoituja haittavaikutuksia ja niitä haittavaikutuksia, joita havaittiin lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa hoitoa annettiin 898 hypertensiopotilaalle erisuuruisina annoksina (vaihteluväli: 37,5 mg/6,25 mg – 300 mg/25 mg irbesartaania/hydroklooritiatsidia).

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$ - $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$ - $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Lumekontrolloitujen tutkimusten haittavaikutukset ja spontaanit raportit*

<u>Tutkimukset:</u>	Yleiset:	veren ureatyppi-, kreatiniini- ja
---------------------	----------	-----------------------------------

		kreatiini- ja asidiarvon nousu
	Melko harvinaiset:	seerumin kalium- ja natriumarvon lasku
<i>Sydän:</i>	Melko harvinaiset:	pyörtäminen, hypotensio, takykardia, turvotus
<i>Hermosto:</i>	Yleiset:	huimaus
	Melko harvinaiset:	asento- ja huimaus
	Tuntematon:	päänsärky
<i>Kuulo ja tasapainoelin:</i>	Tuntematon:	korvien soiminen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i>	Tuntematon:	yskä
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	Yleiset:	pahoinvointi/oksentelu
	Melko harvinaiset:	ripuli
	Tuntematon:	dyspepsia, makuhäiriöt
<i>Munuaiset ja virtsatiet:</i>	Yleiset:	virtsaamishäiriöt
	Tuntematon:	munuaisten toiminnan heikkeneminen, myös munuaisten vajaatoiminta yksittäisillä riskiryhmiin kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	Melko harvinaiset:	raajojen turvotus
	Tuntematon:	nivelkipu, lihaskipu
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	Tuntematon:	hyperkalemia
<i>Verisuonisto:</i>	Melko harvinaiset:	punoitus (flushing)
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat:</i>	Yleiset:	väsymys
<i>Immuunijärjestelmä:</i>	Tuntematon:	harvoja tapauksia yliherkkyysoireita, kuten angioedeemaa, ihottumaa, nokkosihottumaa
<i>Maksa ja sappi:</i>	Tuntematon:	maksatulehdus, maksan toimintahäiriöt
<i>Sukupuolielimet ja rinnat:</i>	Melko harvinaiset:	sukupuolitoimintojen häiriöt, libidon muutokset

* Spontaanisti raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheys on kuvattu "tuntematon".

Lisätietoa kummastakin komponentista: edellä lueteltujen yhdistelmävalmisteen käyttöön liittyneiden haittavaikutusten lisäksi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoitoon voi liittyä myös muita haittavaikutuksia, joita on aikaisemmin todettu jommalla kummalla komponentilla yksinään. Alla olevissa taulukoissa 2 ja 3 esitetään haittavaikutuksia, joita on raportoitu jommalla kummalla komponentilla yksinään.

Taulukko 2: Pelkän irbesartaanin käytön yhteydessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia

<i>Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat:</i>	Melko harvinaiset:	rintakipu
--	--------------------	-----------

Taulukko 3: Pelkän hydroklooritiatsidin käytön aikana on todettu seuraavia haittatapahtumia (riippumatta niiden yhteydestä lääkevalmisteeseen)

<i>Tutkimukset:</i>	Tuntematon:	elektrolyytitasapainon häiriöt (myös hypokalemia ja hyponatremia, ks. kohta 4.4), hyperurikemia, glukosuria, hyperglykemia, kolesterolin ja triglyseridiarvojen nousu
<i>Sydän:</i>	Tuntematon:	sydämen rytmihäiriöt
<i>Veri ja imukudos:</i>	Tuntematon:	aplastinen anemia, luuydinloma, neutropenia/agranulosytoosi, hemolyytinen anemia, leukopenia, trombositopenia
<i>Hermosto:</i>	Tuntematon:	kiertohuimaus, parestesia, pyöräily, levottomuus
<i>Silmät:</i>	Tuntematon:	ohimenevä näön hämärtyminen, keltaisuus, näkeminen (ksantopsia)

<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i>	Tuntematon:	hengitysvaikeudet (myös pneumoniitti ja keuhkopöhö)
<i>Ruoansulatuskanava:</i>	Tuntematon:	haimatulehdus, anoreksia, ripuli, ummetus, mahaärsytys, sylkirauhastulehdus, ruokahaluttomuus
<i>Munuaiset ja virtsatie:</i>	Tuntematon:	interstitiaalinefriitti, munuaisten toimintahäiriöt
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>	Tuntematon:	anafylaktiset reaktiot, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, nekrotisoiva verisuonitulehdus (vaskuliitti, kutaaninen vaskuliitti), ihon lupus erythematosuksen kaltaiset ihoreaktiot, ihon lupus erythematosuksen uudelleenaktivoituminen, valoherkkyyssreaktiot, ihottuma, nokkosihottuma
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	Tuntematon:	heikkous, lihasspasmit
<i>Verisuonisto:</i>	Tuntematon:	asentohypotensio
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat:</i>	Tuntematon:	kuume
<i>Maksa ja sappi:</i>	Tuntematon:	keltatauti (intrahepaattinen kolestaattinen keltatauti)
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>	Tuntematon:	masennus, unihäiriöt

Hydroklooritiatsidin annoksesta riippuvat haittatapahtumat (erityisesti elektrolyytitasapainon häiriöt) voivat lisääntyä kun hydroklooritiatsidin annosta nostetaan.

4.9 Yliannostus

Spesifistä informaatiota Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-yliliannostuksen hoidosta ei ole. Potilaita tulee seurata tarkasti ja hoidon tulee olla oireenmukainen ja elintoimintoja tukeva. Hoito riippuu lääkkeen nauttimisesta kuluneesta ajasta ja oireiden vaikeusasteesta. Suositeltavat toimenpiteet ovat oksettaminen ja/tai mahahuuhtelu. Yliannostusta voidaan hoitaa lääkehiilellä. Seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinia tulee seurata säännöllisesti. Jos ilmaantuu hypotoniaa, potilas tulee asettaa makuuasentoon ja antaa nopeasti suola- ja nestekorvaushoito.

Irbesartaaniyliannoksen todennäköisimpiä oireita voidaan odottaa olevan hypotensio ja takykardia; myös bradykardiaa saattaa esiintyä.

Hydroklooritiatsidin yliannostukseen liittyy elektrolyyttivaje (hypokalemia, hypokloremia, hyponatremia) ja kuivuminen voimakkaan diureesin seurauksena. Yliannostuksen yleisimmät merkit ja oireet ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia voi aiheuttaa lihaskouristuksia ja/tai voimistaa samanaikaisesti käytettävien digitaalisglykosidien tai eräiden rytmihäiriölääkkeiden käyttöön liittyviä sydämen rytmihäiriöitä.

Irbesartaani ei poistuu hemodialyysissä. Ei tiedetä, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu hemodialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II -antagonistit, yhdistelmävalmisteet
ATC-koodi: C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS on yhdistelmävalmiste, joka sisältää angiotensiini-II -reseptorinsalpaajaa, irbesartaania, ja tiatsididiureettia, hydroklooritiatsidia. Näiden aineiden yhdistelmällä on additiivinen antihypertensiivinen vaikutus, joka alentaa verenpainetta enemmän kuin kumpikaan komponentti yksinään.

Irbesartaani on tehokas, oraalisesti vaikuttava ja selektiivinen angiotensiini-II -reseptorin (AT₁ alatyypin) antagonistin. Se todennäköisesti estää angiotensiini-II:n kaikki AT₁-reseptorin välittämät vaikutukset angiotensiini-II:n alkuperästä tai synteesireitistä riippumatta. Angiotensiini-II (AT₁) -reseptoreiden selektiivinen antagonismi nostaa plasman reniinitasoa ja angiotensiini-II -tasoa sekä vähentää plasman aldosteronipitoisuutta. Seerumin kaliumiin irbesartaanilla yksinään ei ole merkitsevästi vaikutusta suositelluilla annoksilla potilaille, joilla ei ole elektrolyyttihäiriöriskiä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Irbesartaani ei estä ACE:tä (kininaasi-II), entsyymiä, joka tuottaa angiotensiini-II:a ja myös hajottaa bradykiniinin inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Irbesartaani ei tarvitse toimiakseen metabolista aktivaatiota.

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsididiureettien verenpainetta alentavaa mekanismeja ei täysin tunneta. Tiatsidit vaikuttavat elektrolyyttien takaisinimeytymiseen munuaistubuluksissa ja lisäävät suoraan natriumin ja kloridin erittymistä suunnilleen samassa määrin. Hydroklooritiatsidin diureettivaikutus vähentää plasmavolyymiä, lisää plasman reniiniaktiivisuutta, lisää aldosteronin erittymistä ja lisää sitä kautta virtsan kaliumin ja bikarbonaatin hukkaa, ja alentaa seerumin kaliumia. Irbesartaanin samanaikainen käyttö pyrkii estämään diureettien aiheuttamaa kaliuminhukkaa ilmeisesti salpaamalla reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän. Hydroklooritiatsidilla diureesi alkaa 2 tunnin kuluessa ja huippuvaikutus saavutetaan noin 4 tunnin kuluttua ja vaikutus kestää noin 6-12 tuntia.

Hydroklooritiatsidin ja irbesartaanin yhdistäminen saa aikaan annoksesta riippuvan additiivisen verenpaineen laskun niiden terapeuttisilla annosalueilla. Kun kerran päivässä annettavaan 300 mg irbesartaaniannokseen lisätään 12,5 mg hydroklooritiatsidia potilaille, joilla verenpaine ei ollut riittävän tehokkaasti hallinnassa pelkällä 300 mg:n irbesartaanilla, plasebo-korjatun diastolisen verenpaineen lasku lisääntyi vähintään (24 h annostuksen jälkeen) 6,1 mm Hg. Annettaessa 300 mg irbesartaanin ja 12,5 mg hydroklooritiatsidin yhdistelmää plasebolla vähennetty systolinen/diastolinen paine laski kaikenkaikkiaan jopa 13,6/11,5 mm Hg.

Pienellä potilasmäärällä (7 potilasta tutkituista 22 potilaasta) saadun kliinisen tutkimustuloksen mukaan yhdistelmävalmisteen annoksen nostaminen 300 mg:aan irbesartaania / 25 mg:aan hydroklooritiatsidia voi laskea verenpainetta riittävästi potilailla, jotka eivät saa riittävää vastetta 300 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia sisältävällä valmisteella. Näillä potilaillainkrementaalinen verenpainetta laskeva vaikutus havaittiin 13,3 mm Hg systolisen verenpaineen laskuna ja 8,3 mm Hg diastolisen verenpaineen laskuna.

Annettaessa 150 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia kerran päivässä, plasebolla korjattu systolinen/diastolinen paine aleni keskimäärin vähintään 12,9/6,9 mm Hg (24 h annostuksen jälkeen) potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea hypertensio. Huippuvaikutukset ilmaantuivat 3-6 tunnin kuluttua. Ambulatorisen verenpaine seurannan mukaan 150 mg irbesartaanin ja 12,5 mg hydroklooritiatsidin yhdistelmä kerran päivässä annettuna sai aikaan jatkuvan verenpaineenlaskun 24 tunniksi. Keskimääräinen 24 tunnin plasebolla vähennetty systolinen/diastolinen verenpaineenlasku oli 15,8/10,0 mm Hg. Ambulatorisen verenpaine seurannan mukaan Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg -valmisteen minimi- ja maksimivaikutuksen ero oli 100%. Vastaanotoilla mansetilla suoritetuissa mittauksissa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg -valmisteen minimi- ja maksimivaikutuksen ero oli 68% ja Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg -valmisteen 76%. Näissä 24-tunnin vaikutuksissa ei havaittu liian voimakasta maksimaalista verenpaineen laskua ja nämä vaikutukset olivat koko kerta-annostelujakson ajan turvallisen ja tehokkaan verenpaineen laskun mukaiset.

Ellei 25 mg hydroklooritiatsidia yksinään alentanut verenpainetta riittävästi, irbesartaanin lisääminen voimisti plasebolla vähennettyä systolisen/diastolisen keskimääräistä alenemaa 11,1/7,2 mm Hg.

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä verenpainetta alentava vaikutus on havaittavissa ensimmäisen annoksen jälkeen ja merkittävästi 1-2 viikon kuluessa ja maksimivaikutus saavutetaan 6-8 viikon kuluttua. Pitkäaikaisissa seurantatutkimuksissa irbesartaanin/hydroklooritiatsidin vaikutus säilyi yli vuoden ajan. Vaikka Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteella ei ole erityisesti tutkittu rebound-vaikutusta verenpaineeseen ei ole havaittu irbesartaanilla eikä hydroklooritiatsidilla.

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän vaikutusta morbiditeettiin ja mortaliteettiin ei ole tutkittu. Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että hydroklooritiatsidin pitkäaikaiskäyttö vähentää kardiovaskulaarista mortaliteettia ja morbiditeettia.

Ikä ja sukupuoli eivät vaikuta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSn vasteeseen. Mustaihoisten potilaiden hoitovaste on huomattavasti heikompi pelkkää irbesartaania annettaessa, samoin kuin muitakin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita käytettäessä. Kun irbesartaania annetaan samanaikaisesti pienen hydroklooritiatsidiannoksen (esim. 12,5 mg päivässä) kanssa, mustaihoisilla antihypertensiivinen vaste on lähes sama kuin valkoihoisilla.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin vaikean hypertension (istuen mitattu diastolinen verenpaine ≥ 110 mm Hg) ensimmäisenä hoitona 8 viikon satunnaistetussa, vaikuttavalla lääkkeellä kontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä monikeskustutkimuksessa. Yhteensä 697 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 joko irbesartaania/hydroklooritiatsidia (150 mg/12,5 mg) tai pelkkää irbesartaania (150 mg) saavaan ryhmään, ja viikon kuluttua kaikkien potilaiden annostusta suurennettiin systemaattisesti (ennen kuin vastetta pienempään annostukseen oli arvioitu), irbesartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä tasolle 300 mg/25 mg ja irbesartaaniryhmässä 300 mg:aan.

Tutkimukseen otetuista potilaista 58% oli miehiä. Potilaiden keski-ikä oli 52,5 vuotta, ja 65 vuotta täyttäneitä oli 13% ja 75 vuotta täyttäneitä vain 2%. Potilaista 12 prosentilla oli diabetes, 34 prosentilla oli hyperlipidemia, ja yleisin kardiovaskulaarisairaus oli stabiili angina pectoris, joka oli todettu 3,5 prosentilla potilaista.

Tämän tutkimuksen ensisijainen tavoite oli verrata niiden potilaiden osuutta, joiden istuen mitattu diastolinen verenpaine (SeDBP) oli saatu hallintaan (SeDBP < 90 mm Hg) viidennellä hoitoviikolla. SeDBP-arvon < 90 mm Hg (alhaisimman pitoisuuden aikana mitattu nk. ”trough”-arvo) saavutti 47,2% yhdistelmähoitoa saaneista ja 33,2% pelkkää irbesartaania saaneista potilaista ($p = 0,0005$). Verenpaineen lähtöarvo oli kummassakin hoitoryhmässä noin 172/113 mm Hg (keskiarvo), ja viiden viikon kuluttua istuen mitattu verenpaine (SeSBP/SeDBP) oli laskenut irbesartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä 30,8/24,0 mm Hg ja irbesartaaniryhmässä 21,1/19,3 mm Hg ($p < 0,0001$).

Haittavaikutukset ja niiden ilmaantuvuus olivat yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla samanlaisia kuin monoterapiaa saaneilla. Kummassakaan hoitoryhmässä ei esiintynyt yhtään pyörtymistapausta 8 viikon hoitojakson aikana. Yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä raportoitiin haittavaikutuksena hypotensiota 0,6 prosentilla ja monoterapiaa saaneessa ryhmässä 0 prosentilla potilaista, ja huimausta raportoitiin yhdistelmähoitoryhmässä 2,8 prosentilla ja monoterapiaryhmässä 3,1 prosentilla potilaista.

5.2 Farmakokinetiikka

Hydroklooritiatsidin ja irbesartaanin samanaikaisella annolla ei ole vaikutusta kummankaan lääkkeen farmakokinetiikkaan.

Irbesartaani ja hydroklooritiatsidi ovat oraalisesti tehokkaita aineita eivätkä vaadi biotransformaatiota aktivoituakseen. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSn oraalisen annon jälkeen absoluuttinen oraalinen biologinen hyötyosuus on irbesartaanilla 60-80% ja hydroklooritiatsidilla 50-80%. Ruoka ei vaikuta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSn biologiseen hyötyosuuteen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1,5-2 tunnissa irbesartaanin oraalisen annon jälkeen ja 1-2,5 tunnissa hydroklooritiatsidin annon jälkeen.

Irbesartaani sitoutuu plasman proteiineihin noin 96%:sti ja vain vähäisessä määrin verisoluihin. Irbesartaanin jakautumistilavuus on 53-93 litraa. Hydroklooritiatsidi sitoutuu plasman proteiineihin 68%, ja sen jakautumistilavuus on 0,83-1,14 l/kg.

Irbesartaanin farmakokinetiikka on lineaarinen ja suhteessa annokseen annosalueella 10-600 mg. Imeytymisen havaittiin olevan suhteessa vähäisempää, kun oraalinen annos ylitti 600 mg; tämän ilmiön mekanismia ei tunneta. Kokonaispuhdistuma on 157-176 ml/min ja maksan puhdistuma on 3,0-3,5 ml/min. Irbesartaanin terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on 11-15 tuntia. Vakaan tilan plasmapitoisuus saavutetaan 3 päivän kuluessa kerran päivässä tapahtuvan annostelun aloittamisesta. Irbesartaani (< 20%) kertyy rajoitetusti plasmassa toistuvassa kerran päivässä tapahtuvassa annostelussa. Yhdessä tutkimuksessa hypertensiivisillä naispotilailla havaittiin jonkin verran korkeampia irbesartaanipitoisuuksia plasmassa. Irbesartaanin puoliintumisaikassa ja kumuloitumisessa ei ollut kuitenkaan eroja. Naispotilaiden annostuksen muuttaminen ei kuitenkaan ole tarpeen. Irbesartaanin AUC ja C_{max} -arvot olivat myös jonkin verran korkeammat iäkkäimmillä potilailla (≥ 65 v) kuin nuorilla (18-40 v). Terminaalinen puoliintumisaika ei kuitenkaan muuttunut merkittävästi. Annostuksen muuttaminen iäkkäimmillä potilailla ei ole tarpeen. Hydroklooritiatsidin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on 5-15 tuntia.

^{14}C merkityn irbesartaanin oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen 80-85% kiertävästä plasman radioaktiivisuudesta johtuu muuttumattomasta irbesartaanista. Irbesartaani metaboloituu maksan kautta glukuronikonjugaation ja oksidaation vaikutuksesta. Kiertävä päämetaboliitti on irbesartaaniglukuronidi (noin 6%). *In vitro* tutkimusten mukaan irbesartaanin oksidaatio tapahtuu ensisijaisesti sytokromi P450 -entsyymien, CYP2C9:n vaikutuksesta isoentsyymien CYP3A4 vaikutuksen ollessa vähäinen. Irbesartaani ja sen metaboliitit eliminoituvat sekä sappi- että munuaisteitse. ^{14}C -merkityn irbesartaanin radioaktiivisuudesta joko oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen noin 20% erittyy virtsaan ja loput ulosteeseen. Alle 2% annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana. Hydroklooritiatsidi ei metaboloidu vaan eliminoituu nopeasti munuaisten kautta. Vähintään 61% suun kautta annetusta annoksesta eliminoituu muuttumattomana 24 tunnin kuluessa. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan mutta ei veriaivoestettä, ja se erittyy äidinmaitoon.

Munuaisten vajaatoiminta: irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkittävästi munuaisten vajaatoiminta- ja hemodialyysipotilailla. Irbesartaani ei poistu hemodialyysissä. Potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on < 20 ml/min, hydroklooritiatsidin eliminaation puoliintumisaika ilmoitettiin kohonneen 21 tuntiin.

Maksan vajaatoiminta: irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkittävästi lievässä tai keskivaikeassa kirroosissa. Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Irbesartaani/hydroklooritiatsidi: irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän potentiaalista toksisuutta oraalisen annon jälkeen arvioitiin rotilla ja makakeilla suoritetuissa 6 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa. Toksikologisilla löydöksillä ei havaittu olevan merkitystä terapeuttiseen käyttöön ihmisillä.

Seuraavia muutoksia, joita havaittiin irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää saavilla rotilla ja makakeilla annoksilla 10/10 ja 90/90 mg/kg/vrk, todettiin esiintyneen myös toisella näistä kahdesta lääkkeestä yksinään ja/tai aiheutuneen verenpaineen laskusta (merkittäviä toksikologisia interaktioita ei havaittu):

- munuaismuutokset, lievää seerumin urean ja kreatiniinin nousua ja jukstaglomerulaaristen solujen hyperplasia/hypertrofia. Nämä ovat suora seuraus irbesartaanin interaktioista reniini-angiotensiini-järjestelmän kanssa;
- lieviä punasoluparametrien laskuja (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti);
- mahan limakalvon värimuutoksia, haavoja ja mahan limakalvon fokaalista nekroosia havaittiin muutamilla rotilla 6 kuukauden toksisuustutkimuksissa, joissa irbesartaaniannos oli 90 mg/kg/vrk, hydroklooritiatsidiannos 90 mg/kg/vrk ja irbesartaani/hydroklooritiatsidiannos 10/10 mg/kg/vrk. Näitä leesioita ei havaittu makakeilla;
- seerumin kaliumin hydroklooritiatsidista johtuva lasku ja sen osittainen estyminen, kun hydroklooritiatsidi annettiin yhdessä irbesartaanin kanssa.

Suurin osa yllämainituista vaikutuksista näyttää johtuvan irbesartaanin farmakologisesta toiminnasta (estää angiotensiini-II inhiboivan vaikutuksen reniinin vapautumiseen ja stimuloi samalla reniiniä

tuottavia soluja) ja esiintyvän myös ACE-estäjillä. Näillä löydöksillä ei näytä olevan merkitystä käytettäessä irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää terapeuttisina annoksina ihmisillä.

Teratogeenisia vaikutuksia ei tavattu rotilla, jotka saivat irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää emolle toksisina annoksina. Irbesartaanin/hydroklooritiatsidin yhdistelmän vaikutuksia fertilitettiin ei ole tutkittu eläinkokeissa, koska ei ole viitteitä eläinten tai ihmisten fertilitettiin kohdistuvasta haittavaikutuksesta irbesartaanilla eikä hydroklooritiatsidilla yksinään. Toinen angiotensiini-II -antagonisti vaikutti kuitenkin eläinkokeissa fertilitetiiparametreihin yksinään annettuna. Näitä vaikutuksia havaittiin myös tämän muun angiotensiini-II-antagonistin alhaisilla annoksilla, kun se annettiin hydroklooritiatsidikombinaationa. Osoitusta irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän mutageenisuudesta tai klastogeenisuudesta ei ollut. Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin karsinogeenisuutta yhdistelmänä ei ole tutkittu eläinkokeissa.

Irbesartaani: irbesartaanin epänormaalista systeemisestä tai kohde-elintoksisuudesta ei ole viitteitä käytettäessä kliinisesti relevantteja annoksia. Ei-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa korkeat irbesartaaniannokset (ε 250 mg/kg/vrk rotilla ja ε 100 mg/kg/vrk makakeilla) aiheuttivat punaisia verisoluja koskevien parametrien vähenemistä (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Erittäin korkeat irbesartaaniannokset (ε 500 mg/kg/vrk) aiheuttivat degeneratiivisia muutoksia (kuten interstitiaalinen nefriitti, tubulusdistensio, basofiiliset tubulukset, urean ja kreatiniinin pitoisuuksien kohoaminen plasmassa) rottien ja makakien munuaisissa. Näiden muutosten katsotaan aiheutuneen lääkkeen hypotensiivisistä vaikutuksista, jotka vähensivät munuaisperfuusiota. Irbesartaani aiheutti edelleen jukstaglomerulaarisolujen hyperplasiaa/hypertrofiaa (rotilla ε 90 mg/kg/vrk, makakeilla ε 10 mg/kg/vrk). Kaikkien näiden muutosten todettiin aiheutuneen irbesartaanin farmakologisesta toiminnasta. Käytettäessä irbesartaania ihmisillä terapeuttisina annoksina munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hyperplasialla/hypertrofiolla ei näytä olevan merkitystä. Mutageenisuudesta, klastogeenisuudesta tai karsinogeenisuudesta ei ole viitteitä. Irbesartaanilla tehdyissä eläintutkimuksissa havaittiin ohimeneviä toksisia vaikutuksia (lisääntynyt munuaisaltaan kavitaatio, hydroureter tai subkutaaninen ödeema) rotan sikiöön. Tätä ei esiintynyt enää syntymän jälkeen. Kaneilla havaittiin keskenmenoja tai aikaisempaa resorptiota annoksilla, jotka aiheuttivat merkitsevästi maternaalista toksisuutta mortaliteetti mukaan lukien. Teratogeenisia vaikutuksia ei havaittu rotalla eikä kanilla.

Hydroklooritiatsidi: vaikka yksiselitteistä näyttöä genotoksisista tai karsinogeenisistä vaikutuksista havaittiin eräissä kokeellisissa malleissa laaja kokemus hydroklooritiatsidin käytöstä ihmisellä ei ole osoittanut yhteyttä sen käytön ja kasvainten lisääntymisen välillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti
Vesipitoinen kolloidinen piidioksidi
Esigelatinoitu maissitärkkelys
Punainen ja keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuus

Ei ole tiedossa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

14 tabletin pahvipakkaus; yksi 14 tablettia sisältävä PVC/PVDC/alumiiniläpipainolevy.

28 tabletin pahvipakkaus; kaksi 14 tablettia sisältävää PVC/PVDC/alumiiniläpipainolevyä.

56 tabletin pahvipakkaus; neljä 14 tablettia sisältävää PVC/PVDC/alumiiniläpipainolevyä.

98 tabletin pahvipakkaus; seitsemän 14 tablettia sisältävää PVC/PVDC/alumiiniläpipainolevyä.

56 x 1 tabletin pahvipakkaus; seitsemän 8 x 1 tablettia (yksittäispakattuja) sisältävää PVC/PVDC/alumiiniläpipainolevyä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH - Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/06/369/001-005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäinen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 19. tammikuuta 2007

Viimeisin uudistamispäivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta

<http://www.emea.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 300 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti 65,8 mg sisältää laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Persikanväriinen, kaksoiskupera, soikeanmuotoinen, jossa on toisella puolella sydän ja toisella puolella numero 2776.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiellin hypertension hoito.

Tämä kiinteä annoskombinaatio on tarkoitettu aikuispotilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan pelkällä irbesartaanilla tai pelkällä hydroklooritiatsidilla (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS voidaan ottaa kerran päivässä ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.

Annoksen titraamista yksittäisillä aineilla (irbesartaani ja hydroklooritiatsidi) voidaan suositella.

Kun on kliinisesti tarkoituksenmukaista, suoraa muuttamista monoterapiasta kiinteään kombinaatioon voidaan harkita:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa pelkällä hydroklooritiatsidilla tai pelkällä 150 mg:n irbesartaaniannoksella.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa 300 mg:n irbesartaaniannoksella tai Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg -valmisteella.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg -valmisteella.

Annoksia yli 300 mg irbesartaania/25 mg hydroklooritiatsidia kerran päivässä ei suositella.

Tarvittaessa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS voidaan antaa muiden verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Munuaisten vajaatoiminta: hydroklooritiatsidikomponentin vuoksi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoitoa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min). Loop-diureetit ovat tässä suhteessa tiatsideja parempia. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden munuaisten kreatiniinipuhdistuma on ≥ 30 ml/min (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ei ole tarkoitettu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Tiatsideja tulee käyttää varoen potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSn annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Vanhukset: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen annosta ei yleensä tarvitse muuttaa vanhuksille.

Lapsipotilaat: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta ei suositella lapsille ja nuorille, sillä tiedot turvallisuudesta ja tehosta tälle ikäryhmälle puuttuvat.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys valmisteen vaikuttaville aineille, jollekin apuaineelle (ks. kohta 6.1) tai muille sulfonamideille (hydroklooritiatsidi on sulfonamidijohdos)
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min)
- Vaikeasti hoidettava hypokalemia, hyperkalsemia
- Vaikea maksan vajaatoiminta, sappiteiden tukkeutumisesta aiheutuva maksakirroosi ja kolestaasi

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hypotensio - volyymin vaje: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoitoon on harvoin liittynyt oireista hypotoniaa hypertensiivisillä potilailla, joilla ei ole muita hypotonian riskitekijöitä. Oireista hypotoniaa voi ilmetä potilailla, joilla on voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun aiheuttama neste- ja/tai natriumvaje. Tällaiset tilat tulee hoitaa ennen Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoidon aloittamista.

Munuaisvaltimoahtauma - renovaskulaarinen hypertensio: vaikean hypotonian ja munuaisten vajaatoiminnan riski on lisääntynyt potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma ja jota hoidetaan ACE-estäjillä tai angiotensiini-II-reseptori- antagonisteilla. Vaikka tällaista ei ole dokumentoitu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoidon yhteydessä, samanlaista vaikutusta voidaan olettaa esiintyvän.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisensiirto: hoidettaessa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita suositellaan seerumin kalium-, kreatiniini- ja virtsahappotasoon säännöllistä seurantaa. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSn käytöstä ei ole kokemuksia hiljattain munuaissiirännäisen saaneilla potilailla. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta ei tule käyttää jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.3). Tiatsididiureettin liittymää atsootemiaa voi esiintyä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on ≥ 30 ml/min. Tätä kiinteää annoskombinaatiota voidaan antaa varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min, mutta < 60 ml/min).

Maksan vajaatoiminta: tiatsideja tulee käyttää varoen potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta tai progressiivinen maksasairaus, koska pienet neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt voivat aiheuttaa maksakooman. Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoidosta ei ole kliinistä kokemusta.

Aortta- ja mitraaliläppästennoosi, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia: kuten vasodilataattoreiden käytön yhteydessä yleensäkin, aortta- tai mitraaliläppästennoosia tai obstruktiivista hypertrofista kardiomyopatiaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Primaarinen aldosteronismi: primaarisessa aldosteronismissa ei yleensä saavuteta hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteeseen käyttöä ei suositella tässä tapauksessa.

Metaboliset ja endokriiniset vaikutukset: tiatsidihoito voi heikentää glukoosinsietoa.

Diabeetikkopotilailla saattaa insuliini- tai tablettilääkityksen annostuksen muuttaminen olla tarpeen. Piilevä diabetes mellitus voi puhjeta tiatsidihoidon aikana.

Kolesteroli- ja triglyseridiarvojen nousu on liitetty tiatsididiureettihoidon, mutta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteeseen olevan 12,5 mg:n annoksen on ilmoitettu vaikuttavan niihin vain vähän tai ei lainkaan.

Joillakin potilailla voi esiintyä hyperurikemiaa tai kehittyä kihti tiatsidihoidon aikana.

Elektrolyyttitasapainon häiriöt: seerumin elektrolyytit tulee määrittää tietyin väliajoin kuten kaikilla diureetteja saavilla potilailla.

Tiatsidit, hydroklooritiatsidi mukaanlukien, voivat aiheuttaa neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (hypokalemiaa, hyponatremiaa ja hypokloremista alkaloosia). Neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöistä varoittavia oireita ovat suun kuivuminen, jano, heikkous, letargia, uneliaisuus, levottomuus, lihaskipu tai kouristukset, lihasheikkous, hypotonia, oliguria, takykardia ja gastrointestinaalihäiriöt, kuten pahoinvointi tai oksentelu.

Vaikka hypokalemia voi kehittyä tiatsididiureettien käytön yhteydessä, irbesartaanin samanaikainen käyttö voi vähentää diureetin aiheuttamaa hypokalemiaa. Hypokalemian riski on suurin potilailla, joilla on maksakirroosi tai voimakas diureesi, tai jotka eivät ole saaneet suun kautta riittävästi elektrolyyttejä tai saavat samanaikaisesti kortikosteroidi- tai ACTH-hoitoa. Toisaalta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteeseen irbesartaanikomponentin vaikutuksesta saattaa esiintyä hyperkalemiaa, erityisesti munuaisten ja/tai sydämen vajaatoiminnan ja diabetes mellituksen yhteydessä. Riskipotilaiden seerumin kaliumia tulee seurata riittävästi. Samanaikaisesti Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoidon kanssa kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisää tai kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita tulee käyttää varovaisuutta noudattaen (ks. kohta 4.5).

Ei ole viitteitä siitä, että irbesartaani vähentäisi tai estäisi diureetin aiheuttamaa hyponatremiaa.

Kloridivajaus on yleensä lievä eikä tavallisesti vaadi hoitoa.

Tiatsidi voi vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa ajoittaista ja lievää seerumin kalsiumin nousua ilman tiedossa olevia kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Selvä hyperkalsemia voi viitata piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidilääkitys tulee keskeyttää ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

Tiatsidien on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mikä voi johtaa hypomagnesemiaan.

Litium: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteeseen samanaikaista käyttöä litiumin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Dopingtesti: tämän lääkevalmisteeseen sisältämä hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa dopingtestissä positiivisen analyysituloksen.

Yleiset: potilailla, joiden verisuonitonius ja munuaistoiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai munuaistauti, mukaanlukien munuaisvaltimon ahtauma), on tähän järjestelmään vaikuttavaan ACE-estäjähoitoon tai angiotensiini-II-reseptoriantagonistihoidon liittynyt akuuttia hypotoniaa, atotemiaa, oliguriaa tai harvemmin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Kuten yleensäkin verenpainelääkkeitä käytettäessä, voimakas verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai muu iskeeminen sydän- tai verisuonitauti.

Yliherkkyyssreaktiot hydroklooritiatsidille ovat keskimääräistä yleisempiä potilailla, joilla on anamneesissa allergiaa tai keuhkoastmaa.

LED-taudin pahenemisvaiheita tai aktivoitumista on ilmoitettu tiatsididiureettien käytön yhteydessä.

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on raportoitu herkistymistä auringonvalolle (ks. kohta 4.8).

Hoito suositellaan lopetettavan, jos reaktioita auringonvalolle herkistymisestä esiintyy. Jos diureetin käyttöä pidetään edelleen välttämättömänä, altistuvat ihoalueet suositellaan suojattavan auringonvalolta tai keinotekoiselta UVA-säteilyltä.

Raskaus: Angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorisalpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Laktoosi: tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut verenpainelääkkeet: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen verenpainetta alentava vaikutus voi lisääntyä käytettäessä samanaikaisesti muita verenpainelääkkeitä. Irbesartaani ja hydroklooritiatsidi (annoksia ad 300 mg irbesartaania/25 mg hydroklooritiatsidia) on annettu turvallisesti muiden verenpainelääkkeiden, mukaanlukien kalsiuminestäjien ja beetasalpaajien, kanssa. Aiempi suuriannoksinen diureettihoido voi aiheuttaa volyymivajetta ja lisätä hypotoniatiskiä irbesartaanihoidon alussa tiatsididiureettien käytöstä riippumatta, ellei volyymivajetta ensin korjata (ks. kohta 4.4).

Litium: litiumin ja angiotensiinikonvertaasin estäjien samanaikaisen käytön on kuvattu aiheuttaneen korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuutta. Tällaista vaikutusta on toistaiseksi todettu erittäin harvoin irbesartaanin käytön yhteydessä. Lisäksi tiatsidit vähentävät litiumin puhdistumaa munuaisissa, joten Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen käyttöön voi liittyä litiumtoksisuuden riski. Näin ollen litiumin ja Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Mikäli samanaikainen käyttö on tarpeellista, suositellaan seerumin litiumpitoisuuden huolellista seurantaa.

Kaliumiin vaikuttavat lääkkeet: irbesartaanin kaliumia säästävä teho voi heikentää hydroklooritiatsidin kaliumdepleetiovaikutusta. Muiden lääkevalmisteiden, joihin liittyy kaliumhukkaa ja hypokalemiä (esim. muut kaliureettiset diureetit, ulostuslääkkeet, amfoterisiini, karbenoksoloni, bentsyylipenisilliinatrium), voidaan olettaa kuitenkin vahvistavan hydroklooritiatsidin vaikutusta seerumin kaliumiin. Toisaalta muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden käytöstä saatujen kokemusten perusteella kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisän, kaliumia sisältävän suolan korvikkeen tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti nostavien lääkevalmisteiden (esim. hepariinatrium) samanaikainen käyttö voi kuitenkin nostaa seerumin kaliumpitoisuutta. Seerumin kaliumpitoisuuden seurantaa suositellaan riskipotilailla (ks. kohta 4.4).

Lääkkeet, joihin seerumin kaliumtason häiriöt vaikuttavat: ajoittaista seerumin kaliumin seuraamista suositellaan silloin kun Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoidon kanssa samanaikaisesti käytetään lääkevalmisteita (esim. digitalisglykosideja, rytmihäiriölääkkeitä), joihin seerumin kaliumtason häiriöt vaikuttavat.

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet: kun angiotensiini-II-reseptorin salpaajia käytetään samanaikaisesti steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden kanssa (esim. selektiiviset syklo-oksigenaasi-2 salpaajat, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vuorokausi) ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattaa niiden verenpainetta alentava teho heikentyä. Kuten ACE-estäjien kohdalla, angiotensiini-II salpaajien samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa voi lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä, mukaanlukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, ja seerumin kaliumpitoisuuden nousu, erityisesti potilailla joilla jo hoidon alussa on heikentynyt munuaisfunktiio. Tällaista yhdistelmähoitoa tulee määrätä varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden riittävästä nesteen saannista tulee huolehtia ja munuaisten toiminnan seurantaa tulee harkita hoitoa aloitettaessa sekä määrääjain hoidon aikana.

Lisätietoja irbesartaanin interaktioista: hydroklooritiatsidi ei vaikuttanut irbesartaanin farmakokinetiikkaan kliinisissä tutkimuksissa. Irbesartaani metaboloituu pääasiassa CYP2C9 entsyymin vaikutuksesta ja jossain määrin glukuronisaation vaikutuksesta. Merkittäviä farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia interaktioita ei havaittu annettaessa irbesartaania samanaikaisesti CYP2C9 isoentsyymin kautta metaboloituvan varfariinin kanssa. CYP2C9 entsyymiä indusoivien lääkkeiden, kuten rifampisiin, vaikutusta irbesartaanin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Digoksiinin farmakokinetiikka ei muuttunut samanaikaisesti annetun irbesartaanin vaikutuksesta.

Lisätietoja hydroklooritiatsidin interaktioista: seuraavien lääkevalmisteiden samanaikainen anto voi aiheuttaa interaktion tiatsididiureettien kanssa:

Alkoholi: ortostaattinen hypotonia voi voimistua;

Diabeteslääkkeet (tablettimuotoiset ja insuliinit): diabeteslääkkeen annostusta saatetaan joutua muuttamaan (ks. kohta 4.4);

Kolestyramiini ja kolestipoliresiinit: anioninvaihtoresiinit heikentävät hydroklooritiatsidin imeytymistä;

Kortikosteroidit, ACTH: elektrolyyttidepleetio, etenkin hypokalemia, voi lisääntyä;

Digitalisglykosidit: hypokalemiaa tai hypomagnesemiaa aiheuttava tiatsidi voivat lisätä digitaliksen aiheuttamia sydämen rytmihäiriöitä (ks. kohta 4.4);

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID): ei-steroidisten anti-inflammatoristen lääkkeiden anto voi joillakin potilailla vähentää tiatsididiureettien diureettista, natriureettista ja antihypertensiivistä vaikutusta;

Pressoriamiinit (esim. noradrenaliini): pressoriaminien vaikutus voi vähetä, mutta ei siinä määrin, etteikö niitä voitaisi käyttää;

Ei-depolarisoivat lihasrelaksantit (esim. tubokurariini): ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutus voi voimistua hydroklooritiatsidin vaikutuksesta;

Kihtilääkkeet: kihtilääkkeiden annostusta voidaan joutua muuttamaan, koska hydroklooritiatsidi voi nostaa seerumin virtsahappopitoisuutta. Probenesidin tai sulfiinipyratsonin annostusta voidaan joutua lisäämään. Tiatsididiureettien samanaikainen käyttö voi lisätä allopuriiniyliherkkyyksireaktioiden esiintyvyyttä;

Kalsiumsuolat: tiatsididiureetit voivat lisätä seerumin kalsiumpitoisuutta erittymisen vähetessä. Jos potilaalle on määrättävä kalsiumlisää, tai kalsiumia säästäviä lääkevalmisteita (esim. D-vitamiinihoito) seerumin kalsiumpitoisuutta tulee seurata ja kalsiumin annostusta muuttaa sen mukaisesti;

Muut interaktiot: tiatsidit voivat voimistaa beetasalpaajien ja diatsoksidien hyperglykeemistä vaikutusta. Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, beperideeni) voivat lisätä tiatsidityypisten diureettien hyötyosuutta vähentämällä suoliston motiliteettia ja hidastamalla mahalaukun tyhjentymistä. Tiatsidit voivat lisätä amantadiinin aiheuttamien haittavaikutuksien riskiä. Tiatsidit voivat vähentää sytostaattien munuaiseritystä (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti) ja vahvistaa niiden myelosuppressiivisia vaikutuksia.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus:

Angiotensiini II -reseptorisaalpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin saalpaajien käyttö toisen ja kolmannen
--

raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE-estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida poissulkea. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorisalpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Altistus angiotensiini II -reseptorisalpaajalle toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on tunnetusti haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiata). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorisalpaajille, suositellaan sikiölle tehtävän munuaisten ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorisalpaajia, tulee seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Tiatsidit läpäisevät istukan ja niitä voidaan todeta napanuoraverestä. Ne voivat vähentää istukkaverenkiertoa, aiheuttaa sikiön elektrolyyttihäiriöitä ja mahdollisesti muita aikuisilla esiintyneitä reaktioita. Vastasyntyneen trombositopeniaa tai sikiön tai vastasyntyneen keltaisuutta on ilmoitettu äidin tiatsidihoidon yhteydessä. Koska Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sisältää hydroklooritiatsidia, ei sitä suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Hoito tulee vaihtaa toiseen sopivaan hoitovaihtoehtoon ennen suunniteltua raskautta.

Imetys:

Koska Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS -valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole olemassa tietoa, ei Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS -valmisteen käyttöä suositella, vaan suositellaan vaihtoehtoja lääkitystä, jonka turvallisuusprofiili imetyksen aikana on paremmin todettu, erityisesti kun imetetään vastasyntynyttä lasta tai keskosta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Farmakodynaamisten ominaisuuksien perusteella Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ei todennäköisesti vaikuta niihin. Ajoneuvolla ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että verenpainelääkitys voi aiheuttaa ajoittaista huimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmiste:

Taulukossa 1 esitetään spontaanisti raportoituja haittavaikutuksia ja niitä haittavaikutuksia, joita havaittiin lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa hoitoa annettiin 898 hypertensiopotilaalle erisuuruisina annoksina (vaihteluväli: 37,5 mg/6,25 mg – 300 mg/25 mg irbesartaania/hydroklooritiatsidia).

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$ - $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$ - $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Lumekontrolloitujen tutkimusten haittavaikutukset ja spontaanit raportit*

<u>Tutkimukset:</u>	Yleiset:	veren ureatyppi-, kreatiniini- ja
---------------------	----------	-----------------------------------

		kreatiininikinaasiarvon nousu
	Melko harvinaiset:	seerumin kalium- ja natriumarvon lasku
<i>Sydän:</i>	Melko harvinaiset:	pyörtäminen, hypotensio, takykardia, turvotus
<i>Hermosto:</i>	Yleiset:	huimaus
	Melko harvinaiset:	asento- ja huimaus
	Tuntematon:	päänsärky
<i>Kuulo ja tasapainoelin:</i>	Tuntematon:	korvien soiminen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i>	Tuntematon:	yskä
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	Yleiset:	pahoinvointi/oksentelu
	Melko harvinaiset:	ripuli
	Tuntematon:	dyspepsia, makuhäiriöt
<i>Munuaiset ja virtsatiet:</i>	Yleiset:	virtsaamishäiriöt
	Tuntematon:	munuaisten toiminnan heikkeneminen, myös munuaisten vajaatoiminta yksittäisillä riskiryhmiin kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	Melko harvinaiset:	raajojen turvotus
	Tuntematon:	nivelkipu, lihaskipu
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	Tuntematon:	hyperkalemia
<i>Verisuonisto:</i>	Melko harvinaiset:	punoitus (flushing)
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat:</i>	Yleiset:	väsymys
<i>Immuunijärjestelmä:</i>	Tuntematon:	harvoja tapauksia yliherkkyysoireita, kuten angioedeemaa, ihottumaa, nokkosihottumaa
<i>Maksa ja sappi:</i>	Tuntematon:	maksatulehdus, maksan toimintahäiriöt
<i>Sukupuolielimet ja rinnat:</i>	Melko harvinaiset:	sukupuolitoimintojen häiriöt, libidon muutokset

* Spontaanisti raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheys on kuvattu "tuntematon".

Lisätietoa kummastakin komponentista: edellä lueteltujen yhdistelmävalmisteen käyttöön liittyneiden haittavaikutusten lisäksi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoitoon voi liittyä myös muita haittavaikutuksia, joita on aikaisemmin todettu jommalla kummalla komponentilla yksinään. Alla olevissa taulukoissa 2 ja 3 esitetään haittavaikutuksia, joita on raportoitu jommalla kummalla komponentilla yksinään.

Taulukko 2: Pelkän irbesartaanin käytön yhteydessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia

<i>Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat:</i>	Melko harvinaiset:	rintakipu
--	--------------------	-----------

Taulukko 3: Pelkän hydroklooritiatsidin käytön aikana on todettu seuraavia haittatapahtumia (riippumatta niiden yhteydestä lääkevalmisteeseen)

<i>Tutkimukset:</i>	Tuntematon:	elektrolyyttitasapainon häiriöt (myös hypokalemia ja hyponatremia, ks. kohta 4.4), hyperurikemia, glukosuria, hyperglykemia, kolesterolin ja triglyseridiarvojen nousu
<i>Sydän:</i>	Tuntematon:	sydämen rytmihäiriöt
<i>Veri ja imukudos:</i>	Tuntematon:	aplastinen anemia, luuydinlama, neutropenia/agranulosytoosi, hemolyytinen anemia, leukopenia, trombositopenia
<i>Hermosto:</i>	Tuntematon:	kiertohuimaus, parestesia, pyöräytys, levottomuus
<i>Silmät:</i>	Tuntematon:	ohimenevä näön hämärtyminen, keltaisena näkeminen (ksantopsia)

<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i>	Tuntematon:	hengitysvaikeudet (myös pneumoniitti ja keuhkopöhö)
<i>Ruoansulatuskanava:</i>	Tuntematon:	haimatulehdus, anoreksia, ripuli, ummetus, mahaärsytys, sylkirauhastulehdus, ruokahaluttomuus
<i>Munuaiset ja virtsatie:</i>	Tuntematon:	interstitiaalinefriitti, munuaisten toimintahäiriöt
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>	Tuntematon:	anafylaktiset reaktiot, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, nekrotisoiva verisuonitulehdus (vaskuliitti, kutaaninen vaskuliitti), ihon lupus erythematosuksen kaltaiset ihoreaktiot, ihon lupus erythematosuksen uudelleenaktivoituminen, valoherkkyyssreaktiot, ihottuma, nokkosihottuma
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	Tuntematon:	heikkous, lihasspasmit
<i>Verisuonisto:</i>	Tuntematon:	asentohypotensio
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat:</i>	Tuntematon:	kuume
<i>Maksa ja sappi:</i>	Tuntematon:	keltatauti (intrahepaattinen kolestaattinen keltatauti)
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>	Tuntematon:	masennus, unihäiriöt

Hydroklooritiatsidin annoksesta riippuvat haittatapahtumat (erityisesti elektrolyytitasapainon häiriöt) voivat lisääntyä kun hydroklooritiatsidin annosta nostetaan.

4.9 Yliannostus

Spesifistä informaatiota Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-yliannostuksen hoidosta ei ole. Potilaita tulee seurata tarkasti ja hoidon tulee olla oireenmukainen ja elintoimintoja tukeva. Hoito riippuu lääkkeen nauttimisesta kuluneesta ajasta ja oireiden vaikeusasteesta. Suositeltavat toimenpiteet ovat oksettaminen ja/tai mahahuuhtelu. Yliannostusta voidaan hoitaa lääkehiilellä. Seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinia tulee seurata säännöllisesti. Jos ilmaantuu hypotoniaa, potilas tulee asettaa makuuasentoon ja antaa nopeasti suola- ja nestekorvaushoito.

Irbesartaaniyliannoksen todennäköisimpiä oireita voidaan odottaa olevan hypotensio ja takykardia; myös bradykardiaa saattaa esiintyä.

Hydroklooritiatsidin yliannostukseen liittyy elektrolyyttivaje (hypokalemia, hypokloremia, hyponatremia) ja kuivuminen voimakkaan diureesin seurauksena. Yliannostuksen yleisimmät merkit ja oireet ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia voi aiheuttaa lihaskouristuksia ja/tai voimistaa samanaikaisesti käytettävien digitaalisglykosidien tai eräiden rytmihäiriölääkkeiden käyttöön liittyviä sydämen rytmihäiriöitä.

Irbesartaani ei poistuu hemodialyysissä. Ei tiedetä, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu hemodialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II -antagonistit, yhdistelmävalmisteet
ATC-koodi: C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS on yhdistelmävalmiste, joka sisältää angiotensiini-II -reseptorinsalpaajaa, irbesartaania, ja tiatsididiureettia, hydroklooritiatsidia. Näiden aineiden yhdistelmällä on additiivinen antihypertensiivinen vaikutus, joka alentaa verenpainetta enemmän kuin kumpikaan komponentti yksinään.

Irbesartaani on tehokas, oraalisesti vaikuttava ja selektiivinen angiotensiini-II -reseptorin (AT₁ alatyypin) antagonistin. Se todennäköisesti estää angiotensiini-II:n kaikki AT₁-reseptorin välittämät vaikutukset angiotensiini-II:n alkuperästä tai synteesireitistä riippumatta. Angiotensiini-II (AT₁) -reseptoreiden selektiivinen antagonismi nostaa plasman reniinitasoa ja angiotensiini-II -tasoa sekä vähentää plasman aldosteronipitoisuutta. Seerumin kaliumiin irbesartaanilla yksinään ei ole merkitsevästi vaikutusta suositelluilla annoksilla potilaille, joilla ei ole elektrolyyttihäiriöriskiä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Irbesartaani ei estä ACE:tä (kininaasi-II), entsyymiä, joka tuottaa angiotensiini-II:a ja myös hajottaa bradykiniinin inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Irbesartaani ei tarvitse toimiakseen metabolista aktivaatiota.

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsididiureettien verenpainetta alentavaa mekanismeja ei täysin tunneta. Tiatsidit vaikuttavat elektrolyyttien takaisinimeytymiseen munuaistubuluksissa ja lisäävät suoraan natriumin ja kloridin erittymistä suunnilleen samassa määrin. Hydroklooritiatsidin diureettivaikutus vähentää plasmavolyymiä, lisää plasman reniiniaktiivisuutta, lisää aldosteronin erittymistä ja lisää sitä kautta virtsan kaliumin ja bikarbonaatin hukkaa, ja alentaa seerumin kaliumia. Irbesartaanin samanaikainen käyttö pyrkii estämään diureettien aiheuttamaa kaliuminhukkaa ilmeisesti salpaamalla reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän. Hydroklooritiatsidilla diureesi alkaa 2 tunnin kuluessa ja huippuvaikutus saavutetaan noin 4 tunnin kuluttua ja vaikutus kestää noin 6-12 tuntia.

Hydroklooritiatsidin ja irbesartaanin yhdistäminen saa aikaan annoksesta riippuvan additiivisen verenpaineen laskun niiden terapeuttisilla annosalueilla. Kun kerran päivässä annettavaan 300 mg irbesartaaniannokseen lisätään 12,5 mg hydroklooritiatsidia potilaille, joilla verenpaine ei ollut riittävän tehokkaasti hallinnassa pelkällä 300 mg:n irbesartaanilla, plasebo-korjatun diastolisen verenpaineen lasku lisääntyi vähintään (24 h annostuksen jälkeen) 6,1 mm Hg. Annettaessa 300 mg irbesartaanin ja 12,5 mg hydroklooritiatsidin yhdistelmää plasebolla vähennetty systolinen/diastolinen paine laski kaikenkaikkiaan jopa 13,6/11,5 mm Hg.

Pienellä potilasmäärällä (7 potilasta tutkituista 22 potilaasta) saadun kliinisen tutkimustuloksen mukaan yhdistelmävalmisteen annoksen nostaminen 300 mg:aan irbesartaania / 25 mg:aan hydroklooritiatsidia voi laskea verenpainetta riittävästi potilailla, jotka eivät saa riittävää vastetta 300 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia sisältävällä valmisteella. Näillä potilailla inkrementaalinen verenpainetta laskeva vaikutus havaittiin 13,3 mm Hg systolisen verenpaineen laskuna ja 8,3 mm Hg diastolisen verenpaineen laskuna.

Annettaessa 150 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia kerran päivässä, plasebolla korjattu systolinen/diastolinen paine aleni keskimäärin vähintään 12,9/6,9 mm Hg (24 h annostuksen jälkeen) potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea hypertensio. Huippuvaikutukset ilmaantuivat 3-6 tunnin kuluttua. Ambulatorisen verenpaine seurannan mukaan 150 mg irbesartaanin ja 12,5 mg hydroklooritiatsidin yhdistelmä kerran päivässä annettuna sai aikaan jatkuvan verenpaineen laskun 24 tunniksi. Keskimääräinen 24 tunnin plasebolla vähennetty systolinen/diastolinen verenpaineen lasku oli 15,8/10,0 mm Hg. Ambulatorisen verenpaine seurannan mukaan Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg -valmisteen minimi- ja maksimivaikutuksen ero oli 100%. Vastaanotoilla mansetilla suoritetuissa mittauksissa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg -valmisteen minimi- ja maksimivaikutuksen ero oli 68% ja Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg -valmisteen 76%. Näissä 24-tunnin vaikutuksissa ei havaittu liian voimakasta maksimaalista verenpaineen laskua ja nämä vaikutukset olivat koko kerta-annostelujakson ajan turvallisen ja tehokkaan verenpaineen laskun mukaiset.

Ellei 25 mg hydroklooritiatsidia yksinään alentanut verenpainetta riittävästi, irbesartaanin lisääminen voimisti plasebolla vähennettyä systolisen/diastolisen keskimääräistä alenemaa 11,1/7,2 mm Hg.

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä verenpainetta alentava vaikutus on havaittavissa ensimmäisen annoksen jälkeen ja merkittävästi 1-2 viikon kuluessa ja maksimivaikutus saavutetaan 6-8 viikon kuluttua. Pitkäaikaisissa seurantatutkimuksissa irbesartaanin/hydroklooritiatsidin vaikutus säilyi yli vuoden ajan. Vaikka Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteella ei ole erityisesti tutkittu rebound-vaikutusta verenpaineeseen ei ole havaittu irbesartaanilla eikä hydroklooritiatsidilla.

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän vaikutusta morbiditeettiin ja mortaliteettiin ei ole tutkittu. Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että hydroklooritiatsidin pitkäaikaiskäyttö vähentää kardiovaskulaarista mortaliteettia ja morbiditeettia.

Ikä ja sukupuoli eivät vaikuta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSn vasteeseen. Mustaihoisten potilaiden hoitovaste on huomattavasti heikompi pelkkää irbesartaania annettaessa, samoin kuin muitakin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita käytettäessä. Kun irbesartaania annetaan samanaikaisesti pienen hydroklooritiatsidiannoksen (esim. 12,5 mg päivässä) kanssa, mustaihoisilla antihypertensiivinen vaste on lähes sama kuin valkoihoisilla.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin vaikean hypertension (istuen mitattu diastolinen verenpaine ≥ 110 mm Hg) ensimmäisenä hoitona 8 viikon satunnaistetussa, vaikuttavalla lääkkeellä kontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä monikeskustutkimuksessa. Yhteensä 697 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 joko irbesartaania/hydroklooritiatsidia (150 mg/12,5 mg) tai pelkkää irbesartaania (150 mg) saavaan ryhmään, ja viikon kuluttua kaikkien potilaiden annostusta suurennettiin systemaattisesti (ennen kuin vastetta pienempään annostukseen oli arvioitu), irbesartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä tasolle 300 mg/25 mg ja irbesartaaniryhmässä 300 mg:aan.

Tutkimukseen otetuista potilaista 58% oli miehiä. Potilaiden keski-ikä oli 52,5 vuotta, ja 65 vuotta täyttäneitä oli 13% ja 75 vuotta täyttäneitä vain 2%. Potilaista 12 prosentilla oli diabetes, 34 prosentilla oli hyperlipidemia, ja yleisin kardiovaskulaarisairaus oli stabiili angina pectoris, joka oli todettu 3,5 prosentilla potilaista.

Tämän tutkimuksen ensisijainen tavoite oli verrata niiden potilaiden osuutta, joiden istuen mitattu diastolinen verenpaine (SeDBP) oli saatu hallintaan (SeDBP < 90 mm Hg) viidennellä hoitoviikolla. SeDBP-arvon < 90 mm Hg (alhaisimman pitoisuuden aikana mitattu nk. ”trough”-arvo) saavutti 47,2% yhdistelmähoitoa saaneista ja 33,2% pelkkää irbesartaania saaneista potilaista ($p = 0,0005$). Verenpaineen lähtöarvo oli kummassakin hoitoryhmässä noin 172/113 mm Hg (keskiarvo), ja viiden viikon kuluttua istuen mitattu verenpaine (SeSBP/SeDBP) oli laskenut irbesartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä 30,8/24,0 mm Hg ja irbesartaaniryhmässä 21,1/19,3 mm Hg ($p < 0,0001$).

Haittavaikutukset ja niiden ilmaantuvuus olivat yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla samanlaisia kuin monoterapiaa saaneilla. Kummassakaan hoitoryhmässä ei esiintynyt yhtään pyörtymistapausta 8 viikon hoitojakson aikana. Yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä raportoitiin haittavaikutuksena hypotensiota 0,6 prosentilla ja monoterapiaa saaneessa ryhmässä 0 prosentilla potilaista, ja huimausta raportoitiin yhdistelmähoitoryhmässä 2,8 prosentilla ja monoterapiaryhmässä 3,1 prosentilla potilaista.

5.2 Farmakokinetiikka

Hydroklooritiatsidin ja irbesartaanin samanaikaisella annolla ei ole vaikutusta kummankaan lääkkeen farmakokinetiikkaan.

Irbesartaani ja hydroklooritiatsidi ovat oraalisesti tehokkaita aineita eivätkä vaadi biotransformaatiota aktivoituakseen. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSn oraalisien annosten jälkeen absoluuttinen oraallinen biologinen hyötyosuus on irbesartaanilla 60-80% ja hydroklooritiatsidilla 50-80%. Ruoka ei vaikuta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSn biologiseen hyötyosuuteen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1,5-2 tunnissa irbesartaanin oraalisien annosten jälkeen ja 1-2,5 tunnissa hydroklooritiatsidin annosten jälkeen.

Irbesartaani sitoutuu plasman proteiineihin noin 96%:sti ja vain vähäisessä määrin verisoluihin. Irbesartaanin jakautumistilavuus on 53-93 litraa. Hydroklooritiatsidi sitoutuu plasman proteiineihin 68%, ja sen jakautumistilavuus on 0,83-1,14 l/kg.

Irbesartaanin farmakokinetiikka on lineaarinen ja suhteessa annokseen annosalueella 10-600 mg. Imeytymisen havaittiin olevan suhteessa vähäisempää, kun oraalinen annos ylitti 600 mg; tämän ilmiön mekanismia ei tunneta. Kokonaispuhdistuma on 157-176 ml/min ja maksan puhdistuma on 3,0-3,5 ml/min. Irbesartaanin terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on 11-15 tuntia. Vakaan tilan plasmapitoisuus saavutetaan 3 päivän kuluessa kerran päivässä tapahtuvan annostelun aloittamisesta. Irbesartaani (< 20%) kertyy rajoitetusti plasmassa toistuvassa kerran päivässä tapahtuvassa annostelussa. Yhdessä tutkimuksessa hypertensiivisillä naispotilailla havaittiin jonkin verran korkeampia irbesartaanipitoisuuksia plasmassa. Irbesartaanin puoliintumisaikassa ja kumuloitumisessa ei ollut kuitenkaan eroja. Naispotilaiden annostuksen muuttaminen ei kuitenkaan ole tarpeen. Irbesartaanin AUC ja C_{max} -arvot olivat myös jonkin verran korkeammat iäkkäimmillä potilailla (≥ 65 v) kuin nuorilla (18-40 v). Terminaalinen puoliintumisaika ei kuitenkaan muuttunut merkittävästi. Annostuksen muuttaminen iäkkäimmillä potilailla ei ole tarpeen. Hydroklooritiatsidin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on 5-15 tuntia.

^{14}C merkityn irbesartaanin oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen 80-85% kiertävästä plasman radioaktiivisuudesta johtuu muuttumattomasta irbesartaanista. Irbesartaani metaboloituu maksan kautta glukuronikonjugaation ja oksidaation vaikutuksesta. Kiertävä päämetaboliitti on irbesartaaniglukuronidi (noin 6%). *In vitro* tutkimusten mukaan irbesartaanin oksidaatio tapahtuu ensisijaisesti sytokromi P450 -entsyymin, CYP2C9:n vaikutuksesta isoentsyymin CYP3A4 vaikutuksen ollessa vähäinen. Irbesartaani ja sen metaboliitit eliminoituvat sekä sappi- että munuaisteitse. ^{14}C -merkityn irbesartaanin radioaktiivisuudesta joko oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen noin 20% erittyy virtsaan ja loput ulosteeseen. Alle 2% annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana. Hydroklooritiatsidi ei metaboloidu vaan eliminoituu nopeasti munuaisten kautta. Vähintään 61% suun kautta annetusta annoksesta eliminoituu muuttumattomana 24 tunnin kuluessa. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan mutta ei veriaivoestettä, ja se erittyy äidinmaitoon.

Munuaisten vajaatoiminta: irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkittävästi munuaisten vajaatoiminta- ja hemodialyysipotilailla. Irbesartaani ei poistu hemodialyysissä. Potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on < 20 ml/min, hydroklooritiatsidin eliminaation puoliintumisaika ilmoitettiin kohonneen 21 tuntiin.

Maksan vajaatoiminta: irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkittävästi lievässä tai keskivaikeassa kirroosissa. Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Irbesartaani/hydroklooritiatsidi: irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän potentiaalista toksisuutta oraalisen annon jälkeen arvioitiin rotilla ja makakeilla suoritetuissa 6 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa. Toksikologisilla löydöksillä ei havaittu olevan merkitystä terapeuttiseen käyttöön ihmisillä.

Seuraavia muutoksia, joita havaittiin irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää saavilla rotilla ja makakeilla annoksilla 10/10 ja 90/90 mg/kg/vrk, todettiin esiintyneen myös toisella näistä kahdesta lääkkeestä yksinään ja/tai aiheutuneen verenpaineen laskusta (merkittäviä toksikologisia interaktioita ei havaittu):

- munuaismuutokset, lievää seerumin urean ja kreatiniinin nousua ja jukstaglomerulaaristen solujen hyperplasia/hypertrofia. Nämä ovat suora seuraus irbesartaanin interaktioista reniini-angiotensiini-järjestelmän kanssa;
- lieviä punasoluparametrien laskuja (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti);
- mahan limakalvon värimuutoksia, haavoja ja mahan limakalvon fokaalista nekroosia havaittiin muutamilla rotilla 6 kuukauden toksisuustutkimuksissa, joissa irbesartaaniannos oli 90 mg/kg/vrk, hydroklooritiatsidiannos 90 mg/kg/vrk ja irbesartaani/hydroklooritiatsidiannos 10/10 mg/kg/vrk. Näitä leesioita ei havaittu makakeilla;
- seerumin kaliumin hydroklooritiatsidista johtuva lasku ja sen osittainen estyminen, kun hydroklooritiatsidi annettiin yhdessä irbesartaanin kanssa.

Suurin osa yllämainituista vaikutuksista näyttää johtuvan irbesartaanin farmakologisesta toiminnasta (estää angiotensiini-II inhiboivan vaikutuksen reniinin vapautumiseen ja stimuloi samalla reniiniä

tuottavia soluja) ja esiintyvän myös ACE-estäjillä. Näillä löydöksillä ei näytä olevan merkitystä käytettäessä irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää terapeuttisina annoksina ihmisillä.

Teratogeenisia vaikutuksia ei tavattu rotilla, jotka saivat irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää emolle toksisina annoksina. Irbesartaanin/hydroklooritiatsidin yhdistelmän vaikutuksia fertilitettiin ei ole tutkittu eläinkokeissa, koska ei ole viitteitä eläinten tai ihmisten fertilitettiin kohdistuvasta haittavaikutuksesta irbesartaanilla eikä hydroklooritiatsidilla yksinään. Toinen angiotensiini-II -antagonisti vaikutti kuitenkin eläinkokeissa fertilitetiiparametreihin yksinään annettuna. Näitä vaikutuksia havaittiin myös tämän muun angiotensiini-II-antagonistin alhaisilla annoksilla, kun se annettiin hydroklooritiatsidikombinaationa. Osoitusta irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän mutageenisuudesta tai klastogeenisuudesta ei ollut. Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin karsinogeenisuutta yhdistelmänä ei ole tutkittu eläinkokeissa.

Irbesartaani: irbesartaanin epänormaalista systeemisestä tai kohde-elintoksisuudesta ei ole viitteitä käytettäessä kliinisesti relevantteja annoksia. Ei-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa korkeat irbesartaaniannokset (ε 250 mg/kg/vrk rotilla ja ε 100 mg/kg/vrk makakeilla) aiheuttivat punaisia verisoluja koskevien parametrien vähenemistä (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Erittäin korkeat irbesartaaniannokset (ε 500 mg/kg/vrk) aiheuttivat degeneratiivisia muutoksia (kuten interstitiaalinen nefriitti, tubulusdistensio, basofiiliset tubulukset, urean ja kreatiniinin pitoisuuksien kohoaminen plasmassa) rottien ja makakien munuaisissa. Näiden muutosten katsotaan aiheutuneen lääkkeen hypotensiivisistä vaikutuksista, jotka vähensivät munuaisperfuusiota. Irbesartaani aiheutti edelleen jukstaglomerulaarisolujen hyperplasiaa/hypertrofiaa (rotilla ε 90 mg/kg/vrk, makakeilla ε 10 mg/kg/vrk). Kaikkien näiden muutosten todettiin aiheutuneen irbesartaanin farmakologisesta toiminnasta. Käytettäessä irbesartaania ihmisillä terapeuttisina annoksina munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hyperplasialla/hypertrofiolla ei näytä olevan merkitystä. Mutageenisuudesta, klastogeenisuudesta tai karsinogeenisuudesta ei ole viitteitä. Irbesartaanilla tehdyissä eläintutkimuksissa havaittiin ohimeneviä toksisia vaikutuksia (lisääntynyt munuaisaltaan kavitaatio, hydroureter tai subkutaaninen ödeema) rotan sikiöön. Tätä ei esiintynyt enää syntymän jälkeen. Kaneilla havaittiin keskenmenoja tai aikaisempaa resorptiota annoksilla, jotka aiheuttivat merkitsevästi maternaalista toksisuutta mortaliteetti mukaan lukien. Teratogeenisia vaikutuksia ei havaittu rotalla eikä kanilla.

Hydroklooritiatsidi: vaikka yksiselitteistä näyttöä genotoksisista tai karsinogeenisistä vaikutuksista havaittiin eräissä kokeellisissa malleissa laaja kokemus hydroklooritiatsidin käytöstä ihmisellä ei ole osoittanut yhteyttä sen käytön ja kasvainten lisääntymisen välillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti
Vesipitoinen kolloidinen piidioksidi
Esigelatinoitu maissitärkkelys
Punainen ja keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuus

Ei ole tiedossa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

14 tabletin pahvipakkaus; yksi 14 tablettia sisältävä PVC/PVDC/alumiiniläpipainolevy.

28 tabletin pahvipakkaus; kaksi 14 tablettia sisältävää PVC/PVDC/alumiiniläpipainolevyä.

56 tabletin pahvipakkaus; neljä 14 tablettia sisältävää PVC/PVDC/alumiiniläpipainolevyä.

98 tabletin pahvipakkaus; seitsemän 14 tablettia sisältävää PVC/PVDC/alumiiniläpipainolevyä.

56 x 1 tabletin pahvipakkaus; seitsemän 8 x 1 tablettia (yksittäispakattuja) sisältävää PVC/PVDC/alumiiniläpipainolevyä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH - Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/06/369/006-010

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäinen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 19. tammikuuta 2007

Viimeisin uudistamispäivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta

<http://www.emea.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti 38,5 mg sisältää laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Persikanvärinen, kaksoiskupera, soikeanmuotoinen, jossa on toisella puolella sydän ja toisella puolella numero 2875.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiellin hypertension hoito.

Tämä kiinteä annoskombinaatio on tarkoitettu aikuispotilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan pelkällä irbesartaanilla tai pelkällä hydroklooritiatsidilla (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS voidaan ottaa kerran päivässä ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.

Annoksen titraamista yksittäisillä aineilla (irbesartaani ja hydroklooritiatsidi) voidaan suositella.

Kun on kliinisesti tarkoituksenmukaista, suoraa muuttamista monoterapiasta kiinteään kombinaatioon voidaan harkita:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa pelkällä hydroklooritiatsidilla tai pelkällä 150 mg:n irbesartaaniannoksella.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa 300 mg:n irbesartaaniannoksella tai Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg -valmisteella.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg -valmisteella.

Annoksia yli 300 mg irbesartaania/25 mg hydroklooritiatsidia kerran päivässä ei suositella.

Tarvittaessa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS voidaan antaa muiden verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Munuaisten vajaatoiminta: hydroklooritiatsidikomponentin vuoksi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoitoa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min). Loop-diureetit ovat tässä suhteessa tiatsideja parempia. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden munuaisten kreatiniinipuhdistuma on ≥ 30 ml/min (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ei ole tarkoitettu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Tiatsideja tulee käyttää varoen potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSn annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Vanhukset: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen annosta ei yleensä tarvitse muuttaa vanhuksille.

Lapsipotilaat: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta ei suositella lapsille ja nuorille, sillä tiedot turvallisuudesta ja tehosta tälle ikäryhmälle puuttuvat.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys valmisteen vaikuttaville aineille, jollekin apuaineelle (ks. kohta 6.1) tai muille sulfonamideille (hydroklooritiatsidi on sulfonamidijohdos)
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min)
- Vaikeasti hoidettava hypokalemia, hyperkalsemia
- Vaikea maksan vajaatoiminta, sappiteiden tukkeutumisesta aiheutuva maksakirroosi ja kolestaasi

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hypotensio - volyymin vaje: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoitoon on harvoin liittynyt oireista hypotoniaa hypertensiivisillä potilailla, joilla ei ole muita hypotonian riskitekijöitä. Oireista hypotoniaa voi ilmetä potilailla, joilla on voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun aiheuttama neste- ja/tai natriumvaje. Tällaiset tilat tulee hoitaa ennen Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoidon aloittamista.

Munuaisvaltimoahtauma - renovaskulaarinen hypertensio: vaikean hypotonian ja munuaisten vajaatoiminnan riski on lisääntynyt potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma ja jota hoidetaan ACE-estäjillä tai angiotensiini II-reseptoriantagonisteilla. Vaikka tällaista ei ole dokumentoitu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoidon yhteydessä, samanlaista vaikutusta voidaan olettaa esiintyvän.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisensiirto: hoidettaessa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita suositellaan seerumin kalium-, kreatiniini- ja virtsahappotasoon säännöllistä seurantaa. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSn käytöstä ei ole kokemuksia hiljattain munuaissiirännäisen saaneilla potilailla. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta ei tule käyttää jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.3). Tiatsididiureettin liittymää atsootemiaa voi esiintyä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on ≥ 30 ml/min. Tätä kiinteää annoskombinaatiota voidaan antaa varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min, mutta < 60 ml/min).

Maksan vajaatoiminta: tiatsideja tulee käyttää varoen potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta tai progressiivinen maksasairaus, koska pienet neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt voivat aiheuttaa maksakooman. Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoidosta ei ole kliinistä kokemusta.

Aortta- ja mitraaliläppästennoosi, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia: kuten vasodilataattoreiden käytön yhteydessä yleensäkin, aortta- tai mitraaliläppästennoosia tai obstruktiivista hypertrofista kardiomyopatiaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Primaarinen aldosteronismi: primaarisessa aldosteronismissa ei yleensä saavuteta hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteeseen käyttöä ei suositella tässä tapauksessa.

Metaboliset ja endokriiniset vaikutukset: tiatsidihoito voi heikentää glukoosinsietoa.

Diabeetikkopotilailla saattaa insuliini- tai tablettilääkityksen annostuksen muuttaminen olla tarpeen. Piilevä diabetes mellitus voi puhjeta tiatsidihoidon aikana.

Kolesteroli- ja triglyseridiarvojen nousu on liitetty tiatsididiureettihoidon, mutta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteeseen olevan 12,5 mg:n annoksen on ilmoitettu vaikuttavan niihin vain vähän tai ei lainkaan.

Joillakin potilailla voi esiintyä hyperurikemiaa tai kehittyä kihti tiatsidihoidon aikana.

Elektrolyyttitasapainon häiriöt: seerumin elektrolyytit tulee määrittää tietyin väliajoin kuten kaikilla diureetteja saavilla potilailla.

Tiatsidit, hydroklooritiatsidi mukaanlukien, voivat aiheuttaa neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (hypokalemiaa, hyponatremiaa ja hypokloremista alkaloosia). Neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöistä varoittavia oireita ovat suun kuivuminen, jano, heikkous, letargia, uneliaisuus, levottomuus, lihaskipu tai kouristukset, lihasheikkous, hypotonia, oliguria, takykardia ja gastrointestinaalihäiriöt, kuten pahoinvointi tai oksentelu.

Vaikka hypokalemia voi kehittyä tiatsididiureettien käytön yhteydessä, irbesartaanin samanaikainen käyttö voi vähentää diureetin aiheuttamaa hypokalemiaa. Hypokalemian riski on suurin potilailla, joilla on maksakirroosi tai voimakas diureesi, tai jotka eivät ole saaneet suun kautta riittävästi elektrolyyttejä tai saavat samanaikaisesti kortikosteroidi- tai ACTH-hoitoa. Toisaalta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteeseen irbesartaanikomponentin vaikutuksesta saattaa esiintyä hyperkalemiaa, erityisesti munuaisten ja/tai sydämen vajaatoiminnan ja diabetes mellituksen yhteydessä. Riskipotilaiden seerumin kaliumia tulee seurata riittävästi. Samanaikaisesti Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoidon kanssa kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisää tai kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita tulee käyttää varovaisuutta noudattaen (ks. kohta 4.5).

Ei ole viitteitä siitä, että irbesartaani vähentäisi tai estäisi diureetin aiheuttamaa hyponatremiaa.

Kloridivajaus on yleensä lievä eikä tavallisesti vaadi hoitoa.

Tiatsidi voi vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa ajoittaista ja lievää seerumin kalsiumin nousua ilman tiedossa olevia kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Selvä hyperkalsemia voi viitata piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidilääkitys tulee keskeyttää ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

Tiatsidien on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mikä voi johtaa hypomagnesemiaan.

Litium: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteeseen samanaikaista käyttöä litiumin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Dopingtesti: tämän lääkevalmisteeseen sisältämä hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa dopingtestissä positiivisen analyysituloksen.

Yleiset: potilailla, joiden verisuonitonius ja munuaistoiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai munuaistauti, mukaanlukien munuaisvaltimon ahtauma), on tähän järjestelmään vaikuttavaan ACE-estäjähoitoon tai angiotensiini-II-reseptoriantagonistihoidon liittynyt akuuttia hypotoniaa, atotemiaa, oliguriaa tai harvemmin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Kuten yleensäkin verenpainelääkkeitä käytettäessä, voimakas verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai muu iskeeminen sydän- tai verisuonitauti.

Yliherkkyyssreaktiot hydroklooritiatsidille ovat keskimääräistä yleisempiä potilailla, joilla on anamneesissa allergiaa tai keuhkoastmaa.

LED-taudin pahenemisvaiheita tai aktivoitumista on ilmoitettu tiatsididiureettien käytön yhteydessä.

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on raportoitu herkistymistä auringonvalolle (ks. kohta 4.8).

Hoito suositellaan lopetettavan, jos reaktioita auringonvalolle herkistymisestä esiintyy. Jos diureetin käyttöä pidetään edelleen välttämättömänä, altistuvat ihoalueet suositellaan suojattavan auringonvalolta tai keinotekoiselta UVA-säteilyltä.

Raskaus: Angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorisalpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Laktoosi: tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut verenpainelääkkeet: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen verenpainetta alentava vaikutus voi lisääntyä käytettäessä samanaikaisesti muita verenpainelääkkeitä. Irbesartaani ja hydroklooritiatsidi (annoksia ad 300 mg irbesartaania/25 mg hydroklooritiatsidia) on annettu turvallisesti muiden verenpainelääkkeiden, mukaanlukien kalsiuminestäjien ja beetasalpaajien, kanssa. Aiempi suuriannoksinen diureettihoido voi aiheuttaa volyymivajetta ja lisätä hypotoniatiskiä irbesartaanihoidon alussa tiatsididiureettien käytöstä riippumatta, ellei volyymivajetta ensin korjata (ks. kohta 4.4).

Litium: litiumin ja angiotensiinikonvertaasin estäjien samanaikaisen käytön on kuvattu aiheuttaneen korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuutta. Tällaista vaikutusta on toistaiseksi todettu erittäin harvoin irbesartaanin käytön yhteydessä. Lisäksi tiatsidit vähentävät litiumin puhdistumaa munuaisissa, joten Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen käyttöön voi liittyä litiumtoksisuuden riski. Näin ollen litiumin ja Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Mikäli samanaikainen käyttö on tarpeellista, suositellaan seerumin litiumpitoisuuden huolellista seurantaa.

Kaliumiin vaikuttavat lääkkeet: irbesartaanin kaliumia säästävä teho voi heikentää hydroklooritiatsidin kaliumdepleetiovaikutusta. Muiden lääkevalmisteiden, joihin liittyy kaliumhukkaa ja hypokalemiata (esim. muut kaliureettiset diureetit, ulostuslääkkeet, amfoterisiini, karbenoksoloni, bentsyyliipenisilliinatrium), voidaan olettaa kuitenkin vahvistavan hydroklooritiatsidin vaikutusta seerumin kaliumiin. Toisaalta muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden käytöstä saatujen kokemusten perusteella kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisän, kaliumia sisältävän suolan korvikkeen tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti nostavien lääkkeiden (esim. hepariinatrium) samanaikainen käyttö voi kuitenkin nostaa seerumin kaliumpitoisuutta. Seerumin kaliumpitoisuuden seurantaa suositellaan riskipotilailla (ks. kohta 4.4).

Lääkkeet, joihin seerumin kaliumtason häiriöt vaikuttavat: ajoittaista seerumin kaliumin seuraamista suositellaan silloin kun Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoidon kanssa samanaikaisesti käytetään lääkevalmisteita (esim. digitalisglykosideja, rytmihäiriölääkkeitä), joihin seerumin kaliumtason häiriöt vaikuttavat.

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet: kun angiotensiini-II-reseptorin salpaajia käytetään samanaikaisesti steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden kanssa (esim. selektiiviset syklo-oksigenaasi-2 salpaajat, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vuorokausi) ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattaa niiden verenpainetta alentava teho heikentyä. Kuten ACE-estäjien kohdalla, angiotensiini-II salpaajien samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa voi lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä, mukaanlukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, ja seerumin kaliumpitoisuuden nousu, erityisesti potilailla joilla jo hoidon alussa on heikentynyt munuaisfunktio. Tällaista yhdistelmähoitoa tulee määrätä varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden riittävästä nesteen saannista tulee huolehtia ja munuaisten toiminnan seurantaa tulee harkita hoitoa aloitettaessa sekä määräjain hoidon aikana.

Lisätietoja irbesartaanin interaktioista: hydroklooritiatsidi ei vaikuttanut irbesartaanin farmakokinetiikkaan kliinisissä tutkimuksissa. Irbesartaani metaboloituu pääasiassa CYP2C9-entsyymin vaikutuksesta ja jossain määrin glukuronisaation vaikutuksesta. Merkittäviä farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia interaktioita ei havaittu annettaessa irbesartaania samanaikaisesti varfariinin, CYP2C9-isoentsyymin kautta metaboloituvan lääkkeen, kanssa. CYP2C9-entsyymiä indusoivien lääkkeiden, kuten rifampisiin, vaikutusta irbesartaanin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Digoksiinin farmakokinetiikka ei muuttunut samanaikaisesti annetun irbesartaanin vaikutuksesta.

Lisätietoja hydroklooritiatsidin interaktioista: seuraavien lääkevalmisteiden samanaikainen anto voi aiheuttaa interaktion tiatsididiureettien kanssa:

Alkoholi: ortostaattinen hypotonia voi voimistua;

Diabeteslääkkeet (tablettimuotoiset ja insuliinit): diabeteslääkkeen annostusta saatetaan joutua muuttamaan (ks. kohta 4.4);

Kolestyramiini ja kolestipoliresiinit: anioninvaihtoresiinit heikentävät hydroklooritiatsidin imeytymistä;

Kortikosteroidit, ACTH: elektrolyyttidepleetio, etenkin hypokalemia, voi lisääntyä;

Digitalisglykosidit: hypokalemiaa tai hypomagnesemiaa aiheuttava tiatsidi voivat lisätä digitaliksen aiheuttamia sydämen rytmihäiriöitä (ks. kohta 4.4);

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID): ei-steroidisten anti-inflammatoristen lääkkeiden anto voi joillakin potilailla vähentää tiatsididiureettien diureettista, natriureettista ja antihypertensiivistä vaikutusta;

Pressoriamiinit (esim. noradrenaliini): pressoriaminien vaikutus voi vähetä, mutta ei siinä määrin, etteikö niitä voitaisi käyttää;

Ei-depolarisoivat lihasrelaksantit (esim. tubokurariini): ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutus voi voimistua hydroklooritiatsidin vaikutuksesta;

Kihtilääkkeet: kihtilääkkeiden annostusta voidaan joutua muuttamaan, koska hydroklooritiatsidi voi nostaa seerumin virtsahappopitoisuutta. Probenesidin tai sulfiinipyratsonin annostusta voidaan joutua lisäämään. Tiatsididiureetin samanaikainen käyttö voi lisätä allopuriiniyliherkkyyksireaktioiden esiintyvyyttä;

Kalsiumsuolat: tiatsididiureetit voivat lisätä seerumin kalsiumpitoisuutta erittymisen vähetessä. Jos potilaalle on määrättävä kalsiumlisää, tai kalsiumia säästäviä lääkevalmisteita (esim. D-vitamiinihoito) seerumin kalsiumpitoisuutta tulee seurata ja kalsiumin annostusta muuttaa sen mukaisesti;

Muut interaktiot: tiatsidit voivat voimistaa beetasalpaajien ja diatsoksidien hyperglykeemistä vaikutusta. Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, beperideeni) voivat lisätä tiatsidityyppisten diureettien hyötyosuutta vähentämällä suoliston motiliteettia ja hidastamalla mahalaukun tyhjentymistä. Tiatsidit voivat lisätä amantadiinin aiheuttamien haittavaikutuksien riskiä. Tiatsidit voivat vähentää sytostaattien munuaiseritystä (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti) ja vahvistaa niiden myelosuppressiivisia vaikutuksia.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus:

Angiotensiini II -reseptorisaalpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin saalpaajien käyttö toisen ja kolmannen
--

raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE-estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida poissulkea. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorisalpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Altistus angiotensiini II -reseptorisalpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on tunnetusti haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorisalpaajille, suositellaan sikiölle tehtävän munuaisten ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorisalpaajia, tulee seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Tiatsidit läpäisevät istukan ja niitä voidaan todeta napanuoraverestä. Ne voivat vähentää istukkaverenkiertoa, aiheuttaa sikiön elektrolyyttihäiriöitä ja mahdollisesti muita aikuisilla esiintyneitä reaktioita. Vastasyntyneen trombosytopeniaa tai sikiön tai vastasyntyneen keltaisuutta on ilmoitettu äidin tiatsidihoidon yhteydessä. Koska Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sisältää hydroklooritiatsidia, ei sitä suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Hoito tulee vaihtaa toiseen sopivaan hoitovaihtoehtoon ennen suunniteltua raskautta.

Imetys:

Koska Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS -valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole olemassa tietoa, ei Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS -valmisteen käyttöä suositella, vaan suositellaan vaihtoehtoja lääkitystä, jonka turvallisuusprofiili imetyksen aikana on paremmin todettu, erityisesti kun imetetään vastasyntynyttä lasta tai keskosta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Farmakodynaamisten ominaisuuksien perusteella Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ei todennäköisesti vaikuta niihin. Ajoneuvolla ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että verenpainelääkitys voi aiheuttaa ajoittaista huimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmiste:

Taulukossa 1 esitetään spontaanisti raportoituja haittavaikutuksia ja niitä haittavaikutuksia, joita havaittiin lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa hoitoa annettiin 898 hypertensiopotilaalle erisuuruisina annoksina (vaihteluväli: 37,5 mg/6,25 mg - 300 mg/25 mg irbesartaania/hydroklooritiatsidia).

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Lumekontrolloitujen tutkimusten haittavaikutukset ja spontaanit raportit*

<i>Tutkimukset:</i>	Yleiset:	veren ureatyppi-, kreatiniini- ja
---------------------	----------	-----------------------------------

		kreatiini-kinaasiarvon nousu
	Melko harvinaiset:	seerumin kalium- ja natriumarvon lasku
<i>Sydän:</i>	Melko harvinaiset:	pyörtyminen, hypotensio, takykardia, turvotus
<i>Hermosto:</i>	Yleiset:	huimaus
	Melko harvinaiset:	asentohuimaus
	Tuntematon:	päänsärky
<i>Kuulo ja tasapainoelin:</i>	Tuntematon:	korvien soiminen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i>	Tuntematon:	yskä
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	Yleiset:	pahoinvointi/oksentelu
	Melko harvinaiset:	ripuli
	Tuntematon:	dyspepsia, makuhäiriöt
<i>Munuaiset ja virtsatiet:</i>	Yleiset:	virtsaamishäiriöt
	Tuntematon:	munuaisten toiminnan heikkeneminen, myös munuaisten vajaatoiminta yksittäisillä riskiryhmiin kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	Melko harvinaiset:	raajojen turvotus
	Tuntematon:	nivelkipu, lihaskipu
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	Tuntematon:	hyperkalemia
<i>Verisuonisto:</i>	Melko harvinaiset:	punoitus (flushing)
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat:</i>	Yleiset:	väsymys
<i>Immuunijärjestelmä:</i>	Tuntematon:	harvoja tapauksia yliherkkyysoireita, kuten angioedeemaa, ihottumaa, nokkosihottumaa
<i>Maksa ja sappi:</i>	Tuntematon:	maksatulehdus, maksan toimintahäiriöt
<i>Sukupuolielimet ja rinnat:</i>	Melko harvinaiset:	sukupuolitoimintojen häiriöt, libidon muutokset

* Spontaanisti raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheys on kuvattu "tuntematon".

Lisätietoa kummastakin komponentista: edellä lueteltujen yhdistelmävalmisteen käyttöön liittyneiden haittavaikutusten lisäksi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoitoon voi liittyä myös muita haittavaikutuksia, joita on aikaisemmin todettu jommalla kummalla komponentilla yksinään. Alla olevissa taulukoissa 2 ja 3 esitetään haittavaikutuksia, joita on raportoitu jommalla kummalla komponentilla yksinään.

Taulukko 2: Pelkän irbesartaanin käytön yhteydessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia

<i>Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat:</i>	Melko harvinaiset	rintakipu
--	-------------------	-----------

Taulukko 3: Pelkän hydroklooritiatsidin käytön aikana on todettu seuraavia haittatapahtumia (riippumatta niiden yhteydestä lääkevalmisteseen)

<i>Tutkimukset:</i>	Tuntematon:	elektrolyytitasapainon häiriöt (myös hypokalemia ja hyponatremia, ks. kohta 4.4), hyperurikemia, glukosuria, hyperglykemia, kolesterolin ja triglyseridiarvojen nousu
<i>Sydän:</i>	Tuntematon:	sydämen rytmihäiriöt
<i>Veri ja imukudos:</i>	Tuntematon:	aplastinen anemia, luuydinlama, neutropenia/agranulosytoosi, hemolyytinen anemia, leukopenia, trombositopenia
<i>Hermosto:</i>	Tuntematon:	kiertohuimaus, parestesia, pyöräytys, levottomuus
<i>Silmät:</i>	Tuntematon:	ohimenevä näön hämärtyminen, keltaisena näkeminen (ksantopsia)

<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i>	Tuntematon:	hengitysvaikeudet (myös pneumoniitti ja keuhkopöhö)
<i>Ruoansulatuskanava:</i>	Tuntematon:	haimatulehdus, anoreksia, ripuli, ummetus, mahaärsytys, sylkirauhastulehdus, ruokahaluttomuus
<i>Munuaiset ja virtsatie:</i>	Tuntematon:	interstitiaalinefriitti, munuaisten toimintahäiriöt
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>	Tuntematon:	anafylaktiset reaktiot, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, nekrotisoiva verisuonitulehdus (vaskuliitti, kutaaninen vaskuliitti), ihon lupus erythematosuksen kaltaiset ihoreaktiot, ihon lupus erythematosuksen uudelleenaktivoituminen, valoherkkyyssreaktiot, ihottuma, nokkosihottuma
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	Tuntematon:	heikkous, lihasspasmit
<i>Verisuonisto:</i>	Tuntematon:	asentohypotensio
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat:</i>	Tuntematon:	kuume
<i>Maksa ja sappi:</i>	Tuntematon:	keltatauti (intrahepaattinen kolestaattinen keltatauti)
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>	Tuntematon:	masennus, unihäiriöt

Hydroklooritiatsidin annoksesta riippuvat haittatapahtumat (erityisesti elektrolyytitasapainon häiriöt) voivat lisääntyä kun hydroklooritiatsidin annosta nostetaan.

4.9 Yliannostus

Spesifistä informaatiota Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-yliannostuksen hoidosta ei ole. Potilaita tulee seurata tarkasti ja hoidon tulee olla oireenmukainen ja elintoimintoja tukeva. Hoito riippuu lääkkeen nauttimisesta kuluneesta ajasta ja oireiden vaikeusasteesta. Suositeltavat toimenpiteet ovat oksettaminen ja/tai mahahuuhtelu. Yliannostusta voidaan hoitaa lääkehiilellä. Seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinia tulee seurata säännöllisesti. Jos ilmaantuu hypotoniaa, potilas tulee asettaa makuuasentoon ja antaa nopeasti suola- ja nestekorvaushoito.

Irbesartaaniyliannoksen todennäköisimpiä oireita voidaan odottaa olevan hypotensio ja takykardia; myös bradykardiaa saattaa esiintyä.

Hydroklooritiatsidin yliannostukseen liittyy elektrolyyttivaje (hypokalemia, hypokloremia, hyponatremia) ja kuivuminen voimakkaan diureesin seurauksena. Yliannostuksen yleisimmät merkit ja oireet ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia voi aiheuttaa lihaskouristuksia ja/tai voimistaa samanaikaisesti käytettävien digitaalisglykosidien tai eräiden rytmihäiriölääkkeiden käyttöön liittyviä sydämen rytmihäiriöitä.

Irbesartaani ei poistuu hemodialyysissä. Ei tiedetä, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu hemodialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: angiotensiini-II -antagonistit, yhdistelmävalmisteet
ATC-koodi: C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS on yhdistelmävalmiste, joka sisältää angiotensiini-II -reseptorinsalpaajaa, irbesartaania, ja tiatsididiureettia, hydroklooritiatsidia. Näiden aineiden yhdistelmällä on additiivinen antihypertensiivinen vaikutus, joka alentaa verenpainetta enemmän kuin kumpikaan komponentti yksinään.

Irbesartaani on tehokas, oraalisesti vaikuttava ja selektiivinen angiotensiini-II -reseptorin (AT₁ alatyypin) antagonistin. Se todennäköisesti estää angiotensiini-II:n kaikki AT₁-reseptorin välittämät vaikutukset angiotensiini-II:n alkuperästä tai synteesireitistä riippumatta. Angiotensiini-II (AT₁) -reseptoreiden selektiivinen antagonismi nostaa plasman reniinitasoa ja angiotensiini-II -tasoa sekä vähentää plasman aldosteronipitoisuutta. Seerumin kaliumiin irbesartaanilla yksinään ei ole merkitsevästi vaikutusta suositelluilla annoksilla potilaille, joilla ei ole elektrolyyttihäiriöriskiä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Irbesartaani ei estä ACE:tä (kininaasi-II), entsyymiä, joka tuottaa angiotensiini-II:a ja myös hajottaa bradykiniinin inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Irbesartaani ei tarvitse toimiakseen metabolista aktivaatiota.

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsididiureettien verenpainetta alentavaa mekanismeja ei täysin tunneta. Tiatsidit vaikuttavat elektrolyyttien takaisinimeytymiseen munuaistubuluksissa ja lisäävät suoraan natriumin ja kloridin erittymistä suunnilleen samassa määrin. Hydroklooritiatsidin diureettivaikutus vähentää plasmavolyymiä, lisää plasman reniiniaktiivisuutta, lisää aldosteronin erittymistä ja lisää sitä kautta virtsan kaliumin ja bikarbonaatin hukkaa, ja alentaa seerumin kaliumia. Irbesartaanin samanaikainen käyttö pyrkii estämään diureettien aiheuttamaa kaliuminhukkaa ilmeisesti salpaamalla reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän. Hydroklooritiatsidilla diureesi alkaa 2 tunnin kuluessa ja huippuvaikutus saavutetaan noin 4 tunnin kuluttua ja vaikutus kestää noin 6-12 tuntia.

Hydroklooritiatsidin ja irbesartaanin yhdistäminen saa aikaan annoksesta riippuvan additiivisen verenpaineen laskun niiden terapeuttisilla annosalueilla. Kun kerran päivässä annettavaan 300 mg irbesartaaniannokseen lisätään 12,5 mg hydroklooritiatsidia potilaille, joilla verenpaine ei ollut riittävän tehokkaasti hallinnassa pelkällä 300 mg:n irbesartaanilla, plasebo-korjatun diastolisen verenpaineen lasku lisääntyi vähintään (24 h annostuksen jälkeen) 6,1 mm Hg. Annettaessa 300 mg irbesartaanin ja 12,5 mg hydroklooritiatsidin yhdistelmää plasebolla vähennetty systolinen/diastolinen paine laski kaikenkaikkiaan jopa 13,6/11,5 mm Hg.

Pienellä potilasmäärällä (7 potilasta tutkituista 22 potilaasta) saadun kliinisen tutkimustuloksen mukaan yhdistelmävalmisteen annoksen nostaminen 300 mg:aan irbesartaania / 25 mg:aan hydroklooritiatsidia voi laskea verenpainetta riittävästi potilailla, jotka eivät saa riittävää vastetta 300 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia sisältävällä valmisteella. Näillä potilailla inkrementaalinen verenpainetta laskeva vaikutus havaittiin 13,3 mm Hg systolisen verenpaineen laskuna ja 8,3 mm Hg diastolisen verenpaineen laskuna.

Annettaessa 150 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia kerran päivässä, plasebolla korjattu systolinen/diastolinen paine aleni keskimäärin vähintään 12,9/6,9 mm Hg (24 h annostuksen jälkeen) potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea hypertensio. Huippuvaikutukset ilmaantuivat 3-6 tunnin kuluttua. Ambulatorisen verenpaine seurannan mukaan 150 mg irbesartaanin ja 12,5 mg hydroklooritiatsidin yhdistelmä kerran päivässä annettuna sai aikaan jatkuvan verenpaineen laskun 24 tunniksi. Keskimääräinen 24 tunnin plasebolla vähennetty systolinen/diastolinen verenpaineen lasku oli 15,8/10,0 mm Hg. Ambulatorisen verenpaine seurannan mukaan Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg -valmisteen minimi- ja maksimivaikutuksen ero oli 100%. Vastaanotoilla mansetilla suoritetuissa mittauksissa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg -valmisteen minimi- ja maksimivaikutuksen ero oli 68% ja Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg -valmisteen 76%. Näissä 24-tunnin vaikutuksissa ei havaittu liian voimakasta maksimaalista verenpaineen laskua ja nämä vaikutukset olivat koko kerta-annostelujakson ajan turvallisen ja tehokkaan verenpaineen laskun mukaiset.

Ellei 25 mg hydroklooritiatsidia yksinään alentanut verenpainetta riittävästi, irbesartaanin lisääminen voimisti plasebolla vähennettyä systolisen/diastolisen keskimääräistä alenemaa 11,1/7,2 mm Hg.

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä verenpainetta alentava vaikutus on havaittavissa ensimmäisen annoksen jälkeen ja merkittävästi 1-2 viikon kuluessa ja maksimivaikutus saavutetaan 6-8 viikon kuluttua. Pitkäaikaisissa seurantatutkimuksissa irbesartaanin/hydroklooritiatsidin vaikutus säilyi yli vuoden ajan. Vaikka Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteella ei ole erityisesti tutkittu rebound-vaikutusta verenpaineeseen ei ole havaittu irbesartaanilla eikä hydroklooritiatsidilla.

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän vaikutusta morbiditeettiin ja mortaliteettiin ei ole tutkittu. Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että hydroklooritiatsidin pitkäaikaiskäyttö vähentää kardiovaskulaarista mortaliteettia ja morbiditeettia.

Ikä ja sukupuoli eivät vaikuta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSn vasteeseen. Mustaihoisten potilaiden hoitovaste on huomattavasti heikompi pelkkää irbesartaania annettaessa, samoin kuin muitakin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita käytettäessä. Kun irbesartaania annetaan samanaikaisesti pienen hydroklooritiatsidiannoksen (esim. 12,5 mg päivässä) kanssa, mustaihoisilla antihypertensiivinen vaste on lähes sama kuin valkoihoisilla.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin vaikean hypertension (istuen mitattu diastolinen verenpaine ≥ 110 mm Hg) ensimmäisenä hoitona 8 viikon satunnaistetussa, vaikuttavalla lääkkeellä kontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä monikeskustutkimuksessa. Yhteensä 697 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 joko irbesartaania/hydroklooritiatsidia (150 mg/12,5 mg) tai pelkkää irbesartaania (150 mg) saavaan ryhmään, ja viikon kuluttua kaikkien potilaiden annostusta suurennettiin systemaattisesti (ennen kuin vastetta pienempään annostukseen oli arvioitu), irbesartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä tasolle 300 mg/25 mg ja irbesartaaniryhmässä 300 mg:aan.

Tutkimukseen otetuista potilaista 58% oli miehiä. Potilaiden keski-ikä oli 52,5 vuotta, ja 65 vuotta täyttäneitä oli 13% ja 75 vuotta täyttäneitä vain 2%. Potilaista 12 prosentilla oli diabetes, 34 prosentilla oli hyperlipidemia, ja yleisin kardiovaskulaarisairaus oli stabiili angina pectoris, joka oli todettu 3,5 prosentilla potilaista.

Tämän tutkimuksen ensisijainen tavoite oli verrata niiden potilaiden osuutta, joiden istuen mitattu diastolinen verenpaine (SeDBP) oli saatu hallintaan (SeDBP < 90 mm Hg) viidennellä hoitoviikolla. SeDBP-arvon < 90 mm Hg (alhaisimman pitoisuuden aikana mitattu nk. ”trough”-arvo) saavutti 47,2% yhdistelmähoitoa saaneista ja 33,2% pelkkää irbesartaania saaneista potilaista ($p = 0,0005$). Verenpaineen lähtöarvo oli kummassakin hoitoryhmässä noin 172/113 mm Hg (keskiarvo), ja viiden viikon kuluttua istuen mitattu verenpaine (SeSBP/SeDBP) oli laskenut irbesartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä 30,8/24,0 mm Hg ja irbesartaaniryhmässä 21,1/19,3 mm Hg ($p < 0,0001$).

Haittavaikutukset ja niiden ilmaantuvuus olivat yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla samanlaisia kuin monoterapiaa saaneilla. Kummassakaan hoitoryhmässä ei esiintynyt yhtään pyörtymistapausta 8 viikon hoitajakson aikana. Yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä raportoitiin haittavaikutuksena hypotensiota 0,6 prosentilla ja monoterapiaa saaneessa ryhmässä 0 prosentilla potilaista, ja huimausta raportoitiin yhdistelmähoitoryhmässä 2,8 prosentilla ja monoterapiaryhmässä 3,1 prosentilla potilaista.

5.2 Farmakokinetiikka

Hydroklooritiatsidin ja irbesartaanin samanaikaisella annolla ei ole vaikutusta kummankaan lääkkeen farmakokinetiikkaan.

Irbesartaani ja hydroklooritiatsidi ovat oraalisesti tehokkaita aineita eivätkä vaadi biotransformaatiota aktivoituakseen. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSn oraalisen annon jälkeen absoluuttinen oraalinen biologinen hyötyosuus on irbesartaanilla 60-80% ja hydroklooritiatsidilla 50-80%. Ruoka ei vaikuta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSn biologiseen hyötyosuuteen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1,5-2 tunnissa irbesartaanin oraalisen annon jälkeen ja 1-2,5 tunnissa hydroklooritiatsidin annon jälkeen.

Irbesartaani sitoutuu plasman proteiineihin noin 96%:sti ja vain vähäisessä määrin verisoluihin. Irbesartaanin jakautumistilavuus on 53-93 litraa. Hydroklooritiatsidi sitoutuu plasman proteiineihin 68%, ja sen jakautumistilavuus on 0,83-1,14 l/kg.

Irbesartaanin farmakokinetiikka on lineaarinen ja suhteessa annokseen annosalueella 10-600 mg. Imeytymisen havaittiin olevan suhteessa vähäisempää, kun oraalinen annos ylitti 600 mg; tämän ilmiön mekanismia ei tunneta. Kokonaispuhdistuma on 157-176 ml/min ja maksan puhdistuma on 3,0-3,5 ml/min. Irbesartaanin terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on 11-15 tuntia. Vakaan tilan plasmapitoisuus saavutetaan 3 päivän kuluessa kerran päivässä tapahtuvan annostelun aloittamisesta. Irbesartaani (< 20%) kertyy rajoitetusti plasmassa toistuvassa kerran päivässä tapahtuvassa annostelussa. Yhdessä tutkimuksessa hypertensiivisillä naispotilailla havaittiin jonkin verran korkeampia irbesartaanipitoisuuksia plasmassa. Irbesartaanin puoliintumisajassa ja kumuloitumisessa ei ollut kuitenkaan eroja. Naispotilaiden annostuksen muuttaminen ei kuitenkaan ole tarpeen. Irbesartaanin AUC ja C_{max} -arvot olivat myös jonkin verran korkeammat iäkkäimmillä potilailla (≥ 65 v) kuin nuorilla (18-40 v). Terminaalinen puoliintumisaika ei kuitenkaan muuttunut merkittävästi. Annostuksen muuttaminen iäkkäimmillä potilailla ei ole tarpeen. Hydroklooritiatsidin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on 5-15 tuntia.

^{14}C merkityn irbesartaanin oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen 80-85% kiertävästä plasman radioaktiivisuudesta johtuu muuttumattomasta irbesartaanista. Irbesartaani metaboloituu maksan kautta glukuronikonjugaation ja oksidaation vaikutuksesta. Kiertävä päämetaboliitti on irbesartaaniglukuronidi (noin 6%). *In vitro* tutkimusten mukaan irbesartaanin oksidaatio tapahtuu ensisijaisesti sytokromi P450 -entsyymien, CYP2C9:n vaikutuksesta isoentsyymien CYP3A4 vaikutuksen ollessa vähäinen. Irbesartaani ja sen metaboliitit eliminoituvat sekä sappi- että munuaisteitse. ^{14}C -merkityn irbesartaanin radioaktiivisuudesta joko oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen noin 20% erittyy virtsaan ja loput ulosteeseen. Alle 2% annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana. Hydroklooritiatsidi ei metaboloidu vaan eliminoituu nopeasti munuaisten kautta. Vähintään 61% suun kautta annetusta annoksesta eliminoituu muuttumattomana 24 tunnin kuluessa. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan mutta ei veriaivoestettä, ja se erittyy äidinmaitoon.

Munuaisten vajaatoiminta: irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkittävästi munuaisten vajaatoiminta- ja hemodialyysipotilailla. Irbesartaani ei poistu hemodialyysissä. Potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on < 20 ml/min, hydroklooritiatsidin eliminaation puoliintumisaika ilmoitettiin kohonneen 21 tuntiin.

Maksan vajaatoiminta: irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkittävästi lievässä tai keskivaikeassa kirroosissa. Tutkimusta ei ole tehty potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Irbesartaani/hydroklooritiatsidi: irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän potentiaalista toksisuutta oraalisen annoksen jälkeen arvioitiin rotilla ja makakeilla suoritetuissa 6 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa. Toksikologisilla löydöksillä ei havaittu olevan merkitystä terapeuttiseen käyttöön ihmisillä.

Seuraavia muutoksia, joita havaittiin irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää saavilla rotilla ja makakeilla annoksilla 10/10 ja 90/90 mg/kg/vrk, todettiin esiintyneen myös toisella näistä kahdesta lääkkeestä yksinään ja/tai aiheutuneen verenpaineen laskusta (merkittäviä toksikologisia interaktioita ei havaittu):

- munuaismuutokset, lievää seerumin urean ja kreatiniinin nousua ja jukstaglomerulaaristen solujen hyperplasia/hypertrofia. Nämä ovat suora seuraus irbesartaanin interaktioista reniini-angiotensiini-järjestelmän kanssa;
- lievää punasoluparametrien laskuja (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti);
- mahan limakalvon värimuutoksia, haavoja ja mahan limakalvon fokaalista nekroosia havaittiin muutamilla rotilla 6 kuukauden toksisuustutkimuksissa, joissa irbesartaaniannos oli 90 mg/kg/vrk, hydroklooritiatsidiannos 90 mg/kg/vrk ja irbesartaani/hydroklooritiatsidiannos 10/10 mg/kg/vrk. Näitä leesioita ei havaittu makakeilla;
- seerumin kaliumin hydroklooritiatsidista johtuva lasku ja sen osittainen estyminen, kun hydroklooritiatsidi annettiin yhdessä irbesartaanin kanssa.

Suurin osa yllämainituista vaikutuksista näyttää johtuvan irbesartaanin farmakologisesta toiminnasta (estää angiotensiini-II inhiboivan vaikutuksen reniinin vapautumiseen ja stimuloi samalla reniiniä

tuottavia soluja) ja esiintyvän myös ACE-estäjillä. Näillä löydöksillä ei näytä olevan merkitystä käytettäessä irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää terapeuttisina annoksina ihmisillä.

Teratogeenisia vaikutuksia ei tavattu rotilla, jotka saivat irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää emolle toksisina annoksina. Irbesartaanin/hydroklooritiatsidin yhdistelmän vaikutuksia fertilitettiin ei ole tutkittu eläinkokeissa, koska ei ole viitteitä eläinten tai ihmisten fertilitettiin kohdistuvasta haittavaikutuksesta irbesartaanilla eikä hydroklooritiatsidilla yksinään. Toinen angiotensiini-II -antagonisti vaikutti kuitenkin eläinkokeissa fertilitetiiparametreihin yksinään annettuna. Näitä vaikutuksia havaittiin myös tämän muun angiotensiini-II-antagonistin alhaisilla annoksilla, kun se annettiin hydroklooritiatsidikombinaationa.

Osoitusta irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän mutageenisuudesta tai klastogeenisuudesta ei ollut. Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin karsinogeenisuutta yhdistelmänä ei ole tutkittu eläinkokeissa.

Irbesartaani: irbesartaanin epänormaalista systeemisestä tai kohde-elintoksisuudesta ei ole viitteitä käytettäessä kliinisesti relevantteja annoksia. Ei-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa korkeat irbesartaaniannokset (ϵ 250 mg/kg/vrk rotilla ja ϵ 100 mg/kg/vrk makakeilla) aiheuttivat punaisia verisoluja koskevien parametrien vähenemistä (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Erittäin korkeat irbesartaaniannokset (ϵ 500 mg/kg/vrk) aiheuttivat degeneratiivisia muutoksia (kuten interstitiaalinen nefriitti, tubulusdistensio, basofiiliset tubulukset, urean ja kreatiniinin pitoisuuksien kohoaminen plasmassa) rottien ja makakien munuaisissa. Näiden muutosten katsotaan aiheutuneen lääkkeen hypotensiivisistä vaikutuksista, jotka vähensivät munuaisperфуsiota. Irbesartaani aiheutti edelleen jukstaglomerulaarisolujen hyperplasiaa/hypertrofiaa (rotilla ϵ 90 mg/kg/vrk, makakeilla ϵ 10 mg/kg/vrk). Kaikkien näiden muutosten todettiin aiheutuneen irbesartaanin farmakologisesta toiminnasta. Käytettäessä irbesartaania ihmisillä terapeuttisina annoksina munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hyperplasialla/hypertrofiolla ei näytä olevan merkitystä. Mutageenisuudesta, klastogeenisuudesta tai karsinogeenisuudesta ei ole viitteitä. Irbesartaanilla tehdyissä eläintutkimuksissa havaittiin ohimeneviä toksisia vaikutuksia (lisääntynyt munuaisaltaan kavitaatio, hydroureter tai subkutaaninen ödeema) rotan sikiöön. Tätä ei esiintynyt enää syntymän jälkeen. Kaneilla havaittiin keskenmenoä tai aikaisempaa resorptiota annoksilla, jotka aiheuttivat merkitsevästi maternaalista toksisuutta mortaliteetti mukaan lukien. Teratogeenisia vaikutuksia ei havaittu rotalla eikä kanilla.

Hydroklooritiatsidi: vaikka yksiselitteistä näyttöä genotoksisista tai karsinogeenisistä vaikutuksista havaittiin eräissä kokeellisissa malleissa laaja kokemus hydroklooritiatsidin käytöstä ihmisellä ei ole osoittanut yhteyttä sen käytön ja kasvainten lisääntymisen välillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Hypromelloosi
Piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi
Titaanidioksidi
Makrogoli 3000
Punainen ja keltainen rautaoksidi

Karnaubavaha

6.2 Yhteensopimattomuus

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

14 kalvopäällysteisen tabletin pahvipakkaus; yksi 14 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä PVC/PVDC/alumiiniläpipainolevy

28 kalvopäällysteisen tabletin pahvipakkaus; kaksi 14 kalvopäällysteistä tablettia sisältävää PVC/PVDC/alumiiniläpipainolevyä

56 kalvopäällysteisen tabletin pahvipakkaus; neljä 14 kalvopäällysteistä tablettia sisältävää PVC/PVDC/alumiiniläpipainolevyä

84 tablettia kalvopäällysteisen tabletin pahvipakkaus; kuusi 14 kalvopäällysteistä tablettia sisältävää PVC/PVDC/alumiiniläpipainolevyä

98 tablettia kalvopäällysteisen tabletin pahvipakkaus; seitsemän 14 kalvopäällysteistä tablettia sisältävää PVC/PVDC/alumiiniläpipainolevyä

56 x 1 kalvopäällysteisen tabletin pahvipakkaus; seitsemän 8 x 1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattuja) sisältävää PVC/PVDC/alumiiniläpipainolevyä

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 3DH - Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/06/369/011-016

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäinen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 19. tammikuuta 2007

Viimeisin uudistamispäivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti 89,5 mg sisältää laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Persikanvärinen, kaksoiskupera, soikeanmuotoinen, jossa on toisella puolella sydän ja toisella puolella numero 2876.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiellin hypertension hoito.

Tämä kiinteä annoskombinaatio on tarkoitettu aikuispotilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan pelkällä irbesartaanilla tai pelkällä hydroklooritiatsidilla (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS voidaan ottaa kerran päivässä ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.

Annoksen titraamista yksittäisillä aineilla (irbesartaani ja hydroklooritiatsidi) voidaan suositella.

Kun on kliinisesti tarkoituksenmukaista, suoraa muuttamista monoterapiasta kiinteään kombinaatioon voidaan harkita:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa pelkällä hydroklooritiatsidilla tai pelkällä 150 mg:n irbesartaaniannoksella.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa 300 mg:n irbesartaaniannoksella tai Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg -valmisteella.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg -valmisteella.

Annoksia yli 300 mg irbesartaania/25 mg hydroklooritiatsidia kerran päivässä ei suositella.

Tarvittaessa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS voidaan antaa muiden verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Munuaisten vajaatoiminta: hydroklooritiatsidikomponentin vuoksi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoitoa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min). Loop-diureetit ovat tässä suhteessa tiatsideja parempia. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden munuaisten kreatiniinipuhdistuma on ≥ 30 ml/min (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ei ole tarkoitettu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Tiatsideja tulee käyttää varoen potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSn annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Vanhukset: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen annosta ei yleensä tarvitse muuttaa vanhuksille.

Lapsipotilaat: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta ei suositella lapsille ja nuorille, sillä tiedot turvallisuudesta ja tehosta tälle ikäryhmälle puuttuvat.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys valmisteen vaikuttaville aineille, jollekin apuaineelle (ks. kohta 6.1) tai muille sulfonamideille (hydroklooritiatsidi on sulfonamidijohdos)
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min)
- Vaikeasti hoidettava hypokalemia, hyperkalsemia
- Vaikea maksan vajaatoiminta, sappiteiden tukkeutumisesta aiheutuva maksakirroosi ja kolestaasi

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hypotensio - volyymin vaje: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoitoon on harvoin liittynyt oireista hypotoniaa hypertensiivisillä potilailla, joilla ei ole muita hypotonian riskitekijöitä. Oireista hypotoniaa voi ilmetä potilailla, joilla on voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun aiheuttama neste- ja/tai natriumvaje. Tällaiset tilat tulee hoitaa ennen Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoidon aloittamista.

Munuaisvaltimoahtauma - renovaskulaarinen hypertensio: vaikean hypotonian ja munuaisten vajaatoiminnan riski on lisääntynyt potilailla, joilla on molemmipuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma ja jota hoidetaan ACE-estäjillä tai angiotensiini II-reseptoriantagonisteilla. Vaikka tällaista ei ole dokumentoitu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoidon yhteydessä, samanlaista vaikutusta voidaan olettaa esiintyvän.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisensiirto: hoidettaessa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita suositellaan seerumin kalium-, kreatiniini- ja virtsahappotasoon säännöllistä seurantaa. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSn käytöstä ei ole kokemuksia hiljattain munuaissiirännäisen saaneilla potilailla. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta ei tule käyttää jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.3). Tiatsididiureettin liittymää atsootemiaa voi esiintyä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on ≥ 30 ml/min. Tätä kiinteää annoskombinaatiota voidaan antaa varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min, mutta < 60 ml/min).

Maksan vajaatoiminta: tiatsideja tulee käyttää varoen potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta tai progressiivinen maksasairaus, koska pienet neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt voivat aiheuttaa maksakooman. Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoidosta ei ole kliinistä kokemusta.

Aortta- ja mitraaliläppästennoosi, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia: kuten vasodilataattoreiden käytön yhteydessä yleensäkin, aortta- tai mitraaliläppästennoosia tai obstruktiivista hypertrofista kardiomyopatiaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Primaarinen aldosteronismi: primaarisessa aldosteronismissa ei yleensä saavuteta hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteeseen käyttöä ei suositella tässä tapauksessa.

Metaboliset ja endokriiniset vaikutukset: tiatsidihoito voi heikentää glukoosinsietoa.

Diabeetikkopotilailla saattaa insuliini- tai tablettilääkityksen annostuksen muuttaminen olla tarpeen. Piilevä diabetes mellitus voi puhjeta tiatsidihoidon aikana.

Kolesteroli- ja triglyseridiarvojen nousu on liitetty tiatsididiureettihoidon, mutta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteeseen olevan 12,5 mg:n annoksen on ilmoitettu vaikuttavan niihin vain vähän tai ei lainkaan.

Joillakin potilailla voi esiintyä hyperurikemiaa tai kehittyä kihti tiatsidihoidon aikana.

Elektrolyyttitasapainon häiriöt: seerumin elektrolyytit tulee määrittää tietyin väliajoin kuten kaikilla diureetteja saavilla potilailla.

Tiatsidit, hydroklooritiatsidi mukaanlukien, voivat aiheuttaa neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (hypokalemiaa, hyponatremiaa ja hypokloremista alkaloosia). Neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöistä varoittavia oireita ovat suun kuivuminen, jano, heikkous, letargia, uneliaisuus, levottomuus, lihaskipu tai kouristukset, lihasheikkous, hypotonia, oliguria, takykardia ja gastrointestinaalihäiriöt, kuten pahoinvointi tai oksentelu.

Vaikka hypokalemia voi kehittyä tiatsididiureettien käytön yhteydessä, irbesartaanin samanaikainen käyttö voi vähentää diureetin aiheuttamaa hypokalemiaa. Hypokalemian riski on suurin potilailla, joilla on maksakirroosi tai voimakas diureesi, tai jotka eivät ole saaneet suun kautta riittävästi elektrolyyttejä tai saavat samanaikaisesti kortikosteroidi- tai ACTH-hoitoa. Toisaalta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteeseen irbesartaanikomponentin vaikutuksesta saattaa esiintyä hyperkalemiaa, erityisesti munuaisten ja/tai sydämen vajaatoiminnan ja diabetes mellituksen yhteydessä. Riskipotilaiden seerumin kaliumia tulee seurata riittävästi. Samanaikaisesti Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoidon kanssa kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisää tai kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita tulee käyttää varovaisuutta noudattaen (ks. kohta 4.5).

Ei ole viitteitä siitä, että irbesartaani vähentäisi tai estäisi diureetin aiheuttamaa hyponatremiaa.

Kloridivajaus on yleensä lievä eikä tavallisesti vaadi hoitoa.

Tiatsidi voi vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa ajoittaista ja lievää seerumin kalsiumin nousua ilman tiedossa olevia kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Selvä hyperkalsemia voi viitata piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidilääkitys tulee keskeyttää ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

Tiatsidien on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mikä voi johtaa hypomagnesemiaan.

Litium: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteeseen samanaikaista käyttöä litiumin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Dopingtesti: tämän lääkevalmisteeseen sisältämä hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa dopingtestissä positiivisen analyysituloksen.

Yleiset: potilailla, joiden verisuonitonius ja munuaistoiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai munuaistauti, mukaanlukien munuaisvaltimon ahtauma), on tähän järjestelmään vaikuttavaan ACE-estäjähoitoon tai angiotensiini-II-reseptoriantagonistihoidon liittynyt akuuttia hypotoniaa, atotemiaa, oliguriaa tai harvemmin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Kuten yleensäkin verenpainelääkkeitä käytettäessä, voimakas verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai muu iskeeminen sydän- tai verisuonitauti.

Yliherkkyyssreaktiot hydroklooritiatsidille ovat keskimääräistä yleisempiä potilailla, joilla on anamneesissa allergiaa tai keuhkoastmaa.

LED-taudin pahenemisvaiheita tai aktivoitumista on ilmoitettu tiatsididiureettien käytön yhteydessä.

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on raportoitu herkistymistä auringonvalolle (ks. kohta 4.8).

Hoido suositellaan lopetettavan, jos reaktioita auringonvalolle herkistymisestä esiintyy. Jos diureetin käyttöä pidetään edelleen välttämättömänä, altistuvat ihoalueet suositellaan suojattavan auringonvalolta tai keinotekoiselta UVA-säteilyltä.

Raskaus: Angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorisalpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Laktoosi: tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut verenpainelääkkeet: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen verenpainetta alentava vaikutus voi lisääntyä käytettäessä samanaikaisesti muita verenpainelääkkeitä. Irbesartaani ja hydroklooritiatsidi (annoksia ad 300 mg irbesartaania/25 mg hydroklooritiatsidia) on annettu turvallisesti muiden verenpainelääkkeiden, mukaanlukien kalsiuminestäjien ja beetasalpaajien, kanssa. Aiempi suuriannoksinen diureettihoido voi aiheuttaa volyymivajetta ja lisätä hypotoniatiskiä irbesartaanihoidon alussa tiatsididiureettien käytöstä riippumatta, ellei volyymivajetta ensin korjata (ks. kohta 4.4).

Litium: litiumin ja angiotensiinikonvertaasin estäjien samanaikaisen käytön on kuvattu aiheuttaneen korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuutta. Tällaista vaikutusta on toistaiseksi todettu erittäin harvoin irbesartaanin käytön yhteydessä. Lisäksi tiatsidit vähentävät litiumin puhdistumaa munuaisissa, joten Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen käyttöön voi liittyä litiumtoksisuuden riski. Näin ollen litiumin ja Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Mikäli samanaikainen käyttö on tarpeellista, suositellaan seerumin litiumpitoisuuden huolellista seurantaa.

Kaliumiin vaikuttavat lääkkeet: irbesartaanin kaliumia säästävä teho voi heikentää hydroklooritiatsidin kaliumdepleetiovaikutusta. Muiden lääkevalmisteiden, joihin liittyy kaliumhukkaa ja hypokalemiaa (esim. muut kaliureettiset diureetit, ulostuslääkkeet, amfoterisiini, karbenoksoloni, bentsyylipenisilliinatrium), voidaan olettaa kuitenkin vahvistavan hydroklooritiatsidin vaikutusta seerumin kaliumiin. Toisaalta muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden käytöstä saatujen kokemusten perusteella kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisän, kaliumia sisältävän suolan korvikkeen tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti nostavien lääkkeiden (esim. hepariinatrium) samanaikainen käyttö voi kuitenkin nostaa seerumin kaliumpitoisuutta. Seerumin kaliumpitoisuuden seurantaa suositellaan riskipotilailla (ks. kohta 4.4).

Lääkkeet, joihin seerumin kaliumtason häiriöt vaikuttavat: ajoittaista seerumin kaliumin seuraamista suositellaan silloin kun Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoidon kanssa samanaikaisesti käytetään lääkevalmistetta (esim. digitalisglykosideja, rytmihäiriölääkkeitä), joihin seerumin kaliumtason häiriöt vaikuttavat.

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet: kun angiotensiini-II-reseptorin salpaajia käytetään samanaikaisesti steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden kanssa (esim. selektiiviset syklo-oksigenaasi-2 salpaajat, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vuorokausi) ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattaa niiden verenpainetta alentava teho heikentyä. Kuten ACE-estäjien kohdalla, angiotensiini-II salpaajien samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa voi lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä, mukaanlukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, ja seerumin kaliumpitoisuuden nousu, erityisesti potilailla joilla jo hoidon alussa on heikentynyt munuaisfunktio. Tällaista yhdistelmähoitoa tulee määrätä varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden riittävästä nesteen saannista tulee huolehtia ja munuaisten toiminnan seurantaa tulee harkita hoitoa aloitettaessa sekä määräjain hoidon aikana.

Lisätietoja irbesartaanin interaktioista: hydroklooritiatsidi ei vaikuttanut irbesartaanin farmakokinetiikkaan kliinisissä tutkimuksissa. Irbesartaani metaboloituu pääasiassa CYP2C9-entsyymin vaikutuksesta ja jossain määrin glukuronisaation vaikutuksesta. Merkittäviä farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia interaktioita ei havaittu annettaessa irbesartaania samanaikaisesti varfariinin, CYP2C9-isoentsyymin kautta metaboloituvan lääkkeen, kanssa. CYP2C9-entsyymiä indusoivien lääkkeiden, kuten rifampisiin, vaikutusta irbesartaanin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Digoksiinin farmakokinetiikka ei muuttunut samanaikaisesti annetun irbesartaanin vaikutuksesta.

Lisätietoja hydroklooritiatsidin interaktioista: seuraavien lääkevalmisteiden samanaikainen anto voi aiheuttaa interaktion tiatsididiureettien kanssa:

Alkoholi: ortostaattinen hypotonia voi voimistua;

Diabeteslääkkeet (tablettimuotoiset ja insuliinit): diabeteslääkkeen annostusta saatetaan joutua muuttamaan (ks. kohta 4.4);

Kolestyramiini ja kolestipoliresiinit: anioninvaihtoresiinit heikentävät hydroklooritiatsidin imeytymistä;

Kortikosteroidit, ACTH: elektrolyyttidepleetio, etenkin hypokalemia, voi lisääntyä;

Digitalisglykosidit: hypokalemiaa tai hypomagnesemiaa aiheuttava tiatsidi voivat lisätä digitaliksen aiheuttamia sydämen rytmihäiriöitä (ks. kohta 4.4);

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID): ei-steroidisten anti-inflammatoristen lääkkeiden anto voi joillakin potilailla vähentää tiatsididiureettien diureettista, natriureettista ja antihypertensiivistä vaikutusta;

Pressoriamiinit (esim. noradrenaliini): pressoriaminien vaikutus voi vähetä, mutta ei siinä määrin, etteikö niitä voitaisi käyttää;

Ei-depolarisoivat lihasrelaksantit (esim. tubokurariini): ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutus voi voimistua hydroklooritiatsidin vaikutuksesta;

Kihtilääkkeet: kihtilääkkeiden annostusta voidaan joutua muuttamaan, koska hydroklooritiatsidi voi nostaa seerumin virtsahappopitoisuutta. Probenesidin tai sulfiinipyratsonin annostusta voidaan joutua lisäämään. Tiatsididiureetin samanaikainen käyttö voi lisätä allopuriiniyliherkkyyksireaktioiden esiintyvyyttä;

Kalsiumsuolat: tiatsididiureetit voivat lisätä seerumin kalsiumpitoisuutta erittymisen vähetessä. Jos potilaalle on määrättävä kalsiumlisää, tai kalsiumia säästäviä lääkevalmisteita (esim. D-vitamiinihoito) seerumin kalsiumpitoisuutta tulee seurata ja kalsiumin annostusta muuttaa sen mukaisesti;

Muut interaktiot: tiatsidit voivat voimistaa beetasalpaajien ja diatsoksidien hyperglykeemistä vaikutusta. Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, beperideeni) voivat lisätä tiatsidityyppisten diureettien hyötyosuutta vähentämällä suoliston motiliteettia ja hidastamalla mahalaukun tyhjentymistä. Tiatsidit voivat lisätä amantadiinin aiheuttamien haittavaikutuksien riskiä. Tiatsidit voivat vähentää sytostaattien munuaiseritystä (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti) ja vahvistaa niiden myelosuppressiivisia vaikutuksia.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus:

Angiotensiini II -reseptorisaalpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin saalpaajien käyttö toisen ja kolmannen

raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE-estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida poissulkea. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorisalpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Altistus angiotensiini II -reseptorisalpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on tunnetusti haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiata). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorisalpaajille, suositellaan sikiölle tehtävän munuaisten ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorisalpaajia, tulee seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Tiatsidit läpäisevät istukan ja niitä voidaan todeta napanuoraverestä. Ne voivat vähentää istukkaverenkiertoa, aiheuttaa sikiön elektrolyyttihäiriöitä ja mahdollisesti muita aikuisilla esiintyneitä reaktioita. Vastasyntyneen trombosytopeniaa tai sikiön tai vastasyntyneen keltaisuutta on ilmoitettu äidin tiatsidihoidon yhteydessä. Koska Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sisältää hydroklooritiatsidia, ei sitä suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Hoito tulee vaihtaa toiseen sopivaan hoitovaihtoehtoon ennen suunniteltua raskautta.

Imetys:

Koska Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS -valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole olemassa tietoa, ei Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS -valmisteen käyttöä suositella, vaan suositellaan vaihtoehtoja lääkitystä, jonka turvallisuusprofiili imetyksen aikana on paremmin todettu, erityisesti kun imetetään vastasyntynyttä lasta tai keskosta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Farmakodynaamisten ominaisuuksien perusteella Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ei todennäköisesti vaikuta niihin. Ajoneuvolla ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että verenpainelääkitys voi aiheuttaa ajoittaista huimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmiste:

Taulukossa 1 esitetään spontaanisti raportoituja haittavaikutuksia ja niitä haittavaikutuksia, joita havaittiin lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa hoitoa annettiin 898 hypertensiopotilaalle erisuuruisina annoksina (vaihteluväli: 37,5 mg/6,25 mg - 300 mg/25 mg irbesartaania/hydroklooritiatsidia).

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$ - $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$ - $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Lumekontrolloitujen tutkimusten haittavaikutukset ja spontaanit raportit*

<u>Tutkimukset:</u>	Yleiset:	veren ureatyppi-, kreatiniini- ja
---------------------	----------	-----------------------------------

		kreatiinikinaasiarvon nousu
<i>Sydän:</i>	Melko harvinaiset:	seerumin kalium- ja natriumarvon lasku
	Melko harvinaiset:	pyörtyminen, hypotensio, takykardia, turvotus
<i>Hermosto:</i>	Yleiset:	huimaus
	Melko harvinaiset:	asentohuimaus
	Tuntematon:	päänsärky
<i>Kuulo ja tasapainoelin:</i>	Tuntematon:	korvien soiminen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i>	Tuntematon:	yskä
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	Yleiset:	pahoinvointi/oksentelu
	Melko harvinaiset:	ripuli
	Tuntematon:	dyspepsia, makuhäiriöt
<i>Munuaiset ja virtsatiet:</i>	Yleiset:	virtsaamishäiriöt
	Tuntematon:	munuaisten toiminnan heikkeneminen, myös munuaisten vajaatoiminta yksittäisillä riskiryhmiin kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	Melko harvinaiset:	raajojen turvotus
	Tuntematon:	nivelkipu, lihaskipu
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	Tuntematon:	hyperkalemia
<i>Verisuonisto:</i>	Melko harvinaiset:	punoitus (flushing)
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat:</i>	Yleiset:	väsytys
<i>Immuunijärjestelmä:</i>	Tuntematon:	harvoja tapauksia yliherkkyysoireita, kuten angioedeemaa, ihottumaa, nokkosihottumaa
<i>Maksa ja sappi:</i>	Tuntematon:	maksatulehdus, maksan toimintahäiriöt
<i>Sukupuolielimet ja rinnat:</i>	Melko harvinaiset:	sukupuolitoimintojen häiriöt, libidon muutokset

* Spontaanisti raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheys on kuvattu "tuntematon".

Lisätietoa kummastakin komponentista: edellä lueteltujen yhdistelmävalmisteen käyttöön liittyneiden haittavaikutusten lisäksi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoitoon voi liittyä myös muita haittavaikutuksia, joita on aikaisemmin todettu jommalla kummalla komponentilla yksinään. Alla olevissa taulukoissa 2 ja 3 esitetään haittavaikutuksia, joita on raportoitu jommalla kummalla komponentilla yksinään.

Taulukko 2: Pelkän irbesartaanin käytön yhteydessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia

<i>Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat:</i>	Melko harvinaiset	rintakipu
--	-------------------	-----------

Taulukko 3: Pelkän hydroklooritiatsidin käytön aikana on todettu seuraavia haittatapahtumia (riippumatta niiden yhteydestä lääkevalmisteeseen)

<i>Tutkimukset:</i>	Tuntematon:	elektrolyyttitasapainon häiriöt (myös hypokalemia ja hyponatremia, ks. kohta 4.4), hyperurikemia, glukosuria, hyperglykemia, kolesterolin ja triglyseridiarvojen nousu
<i>Sydän:</i>	Tuntematon:	sydämen rytmihäiriöt
<i>Veri ja imukudos:</i>	Tuntematon:	aplastinen anemia, luuydinlama, neutropenia/agranulosytoosi, hemolyytinen anemia, leukopenia, trombositopenia
<i>Hermosto:</i>	Tuntematon:	kiertohuimaus, parestesia, pyöräytys, levottomuus
<i>Silmät:</i>	Tuntematon:	ohimenevä näön hämärtyminen, keltaisena näkeminen (ksantopsia)

<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i>	Tuntematon:	hengitysvaikeudet (myös pneumoniitti ja keuhkopöhö)
<i>Ruoansulatuskanava:</i>	Tuntematon:	haimatulehdus, anoreksia, ripuli, ummetus, mahaärsytys, sylkirauhastulehdus, ruokahaluttomuus
<i>Munuaiset ja virtsatie:</i>	Tuntematon:	interstitiaalinefriitti, munuaisten toimintahäiriöt
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>	Tuntematon:	anafylaktiset reaktiot, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, nekrotisoiva verisuonitulehdus (vaskuliitti, kutaaninen vaskuliitti), ihon lupus erythematosuksen kaltaiset ihoreaktiot, ihon lupus erythematosuksen uudelleenaktivoituminen, valoherkkyyssreaktiot, ihottuma, nokkosihottuma
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	Tuntematon:	heikkous, lihasspasmit
<i>Verisuonisto:</i>	Tuntematon:	asentohypotensio
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat:</i>	Tuntematon:	kuume
<i>Maksa ja sappi:</i>	Tuntematon:	keltatauti (intrahepaattinen kolestaattinen keltatauti)
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>	Tuntematon:	masennus, unihäiriöt

Hydroklooritiatsidin annoksesta riippuvat haittatapahtumat (erityisesti elektrolyytitasapainon häiriöt) voivat lisääntyä kun hydroklooritiatsidin annosta nostetaan.

4.9 Yliannostus

Spesifistä informaatiota Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-yliannostuksen hoidosta ei ole. Potilaita tulee seurata tarkasti ja hoidon tulee olla oireenmukainen ja elintoimintoja tukeva. Hoito riippuu lääkkeen nauttimisesta kuluneesta ajasta ja oireiden vaikeusasteesta. Suositeltavat toimenpiteet ovat oksettaminen ja/tai mahahuuhtelu. Yliannostusta voidaan hoitaa lääkehiilellä. Seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinia tulee seurata säännöllisesti. Jos ilmaantuu hypotoniaa, potilas tulee asettaa makuuasentoon ja antaa nopeasti suola- ja nestekorvaushoito.

Irbesartaaniyliannoksen todennäköisimpiä oireita voidaan odottaa olevan hypotensio ja takykardia; myös bradykardiaa saattaa esiintyä.

Hydroklooritiatsidin yliannostukseen liittyy elektrolyyttivaje (hypokalemia, hypokloremia, hyponatremia) ja kuivuminen voimakkaan diureesin seurauksena. Yliannostuksen yleisimmät merkit ja oireet ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia voi aiheuttaa lihaskouristuksia ja/tai voimistua samanaikaisesti käytettävien digitaalisglykosidien tai eräiden rytmihäiriölääkkeiden käyttöön liittyviä sydämen rytmihäiriöitä.

Irbesartaani ei poistuu hemodialyysissä. Ei tiedetä, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu hemodialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: angiotensiini-II -antagonistit, yhdistelmävalmisteet
ATC-koodi: C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS on yhdistelmävalmiste, joka sisältää angiotensiini-II -reseptorinsalpaajaa, irbesartaania, ja tiatsididiureettia, hydroklooritiatsidia. Näiden aineiden yhdistelmällä on additiivinen antihypertensiivinen vaikutus, joka alentaa verenpainetta enemmän kuin kumpikaan komponentti yksinään.

Irbesartaani on tehokas, oraalisesti vaikuttava ja selektiivinen angiotensiini-II -reseptorin (AT₁ alatyypin) antagonistin. Se todennäköisesti estää angiotensiini-II:n kaikki AT₁-reseptorin välittämät vaikutukset angiotensiini-II:n alkuperästä tai synteesireitistä riippumatta. Angiotensiini-II (AT₁) -reseptoreiden selektiivinen antagonismi nostaa plasman reniinitasoa ja angiotensiini-II -tasoa sekä vähentää plasman aldosteronipitoisuutta. Seerumin kaliumiin irbesartaanilla yksinään ei ole merkitsevästi vaikutusta suositelluilla annoksilla potilaille, joilla ei ole elektrolyyttihäiriöriskiä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Irbesartaani ei estä ACE:tä (kininaasi-II), entsyymiä, joka tuottaa angiotensiini-II:a ja myös hajottaa bradykiniinin inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Irbesartaani ei tarvitse toimiakseen metabolista aktivaatiota.

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsididiureettien verenpainetta alentavaa mekanismia ei täysin tunneta. Tiatsidit vaikuttavat elektrolyyttien takaisinimeytymiseen munuaistubuluksissa ja lisäävät suoraan natriumin ja kloridin erittymistä suunnilleen samassa määrin. Hydroklooritiatsidin diureettivaikutus vähentää plasmavolyymiä, lisää plasman reniiniaktiivisuutta, lisää aldosteronin erittymistä ja lisää sitä kautta virtsan kaliumin ja bikarbonaatin hukkaa, ja alentaa seerumin kaliumia. Irbesartaanin samanaikainen käyttö pyrkii estämään diureettien aiheuttamaa kaliuminhukkaa ilmeisesti salpaamalla reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän. Hydroklooritiatsidilla diureesi alkaa 2 tunnin kuluessa ja huippuvaikutus saavutetaan noin 4 tunnin kuluttua ja vaikutus kestää noin 6-12 tuntia.

Hydroklooritiatsidin ja irbesartaanin yhdistäminen saa aikaan annoksesta riippuvan additiivisen verenpaineen laskun niiden terapeuttisilla annosalueilla. Kun kerran päivässä annettavaan 300 mg irbesartaaniannokseen lisätään 12,5 mg hydroklooritiatsidia potilaille, joilla verenpaine ei ollut riittävän tehokkaasti hallinnassa pelkällä 300 mg:n irbesartaanilla, plasebo-korjatun diastolisen verenpaineen lasku lisääntyi vähintään (24 h annostuksen jälkeen) 6,1 mm Hg. Annettaessa 300 mg irbesartaanin ja 12,5 mg hydroklooritiatsidin yhdistelmää plasebolla vähennetty systolinen/diastolinen paine laski kaikenkaikkiaan jopa 13,6/11,5 mm Hg.

Pienellä potilasmäärällä (7 potilasta tutkituista 22 potilaasta) saadun kliinisen tutkimustuloksen mukaan yhdistelmävalmisteen annoksen nostaminen 300 mg:aan irbesartaania / 25 mg:aan hydroklooritiatsidia voi laskea verenpainetta riittävästi potilailla, jotka eivät saa riittävää vastetta 300 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia sisältävällä valmisteella. Näillä potilailla inkrementaalinen verenpainetta laskeva vaikutus havaittiin 13,3 mm Hg systolisen verenpaineen laskuna ja 8,3 mm Hg diastolisen verenpaineen laskuna.

Annettaessa 150 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia kerran päivässä, plasebolla korjattu systolinen/diastolinen paine aleni keskimäärin vähintään 12,9/6,9 mm Hg (24 h annostuksen jälkeen) potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea hypertensio. Huippuvaikutukset ilmaantuivat 3-6 tunnin kuluttua. Ambulatorisen verenpaine seurannan mukaan 150 mg irbesartaanin ja 12,5 mg hydroklooritiatsidin yhdistelmä kerran päivässä annettuna sai aikaan jatkuvan verenpaineen laskun 24 tunniksi. Keskimääräinen 24 tunnin plasebolla vähennetty systolinen/diastolinen verenpaineen lasku oli 15,8/10,0 mm Hg. Ambulatorisen verenpaine seurannan mukaan Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg -valmisteen minimi- ja maksimivaikutuksen ero oli 100%. Vastaanotoilla mansetilla suoritetuissa mittauksissa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg -valmisteen minimi- ja maksimivaikutuksen ero oli 68% ja Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg -valmisteen 76%. Näissä 24-tunnin vaikutuksissa ei havaittu liian voimakasta maksimaalista verenpaineen laskua ja nämä vaikutukset olivat koko kerta-annostelujakson ajan turvallisen ja tehokkaan verenpaineen laskun mukaiset.

Ellei 25 mg hydroklooritiatsidia yksinään alentanut verenpainetta riittävästi, irbesartaanin lisääminen voimisti plasebolla vähennettyä systolisen/diastolisen keskimääräistä alenemaa 11,1/7,2 mm Hg.

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä verenpainetta alentava vaikutus on havaittavissa ensimmäisen annoksen jälkeen ja merkittävästi 1-2 viikon kuluessa ja maksimivaikutus saavutetaan 6-8 viikon kuluttua. Pitkäaikaisissa seurantatutkimuksissa irbesartaanin/hydroklooritiatsidin vaikutus säilyi yli vuoden ajan. Vaikka Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteella ei ole erityisesti tutkittu rebound-vaikutusta verenpaineeseen ei ole havaittu irbesartaanilla eikä hydroklooritiatsidilla.

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän vaikutusta morbiditeettiin ja mortaliteettiin ei ole tutkittu. Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että hydroklooritiatsidin pitkäaikaiskäyttö vähentää kardiovaskulaarista mortaliteettia ja morbiditeettia.

Ikä ja sukupuoli eivät vaikuta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSn vasteeseen. Mustaihoisten potilaiden hoitovaste on huomattavasti heikompi pelkkää irbesartaania annettaessa, samoin kuin muitakin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita käytettäessä. Kun irbesartaania annetaan samanaikaisesti pienen hydroklooritiatsidiannoksen (esim. 12,5 mg päivässä) kanssa, mustaihoisilla antihypertensiivinen vaste on lähes sama kuin valkoihoisilla.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin vaikean hypertension (istuen mitattu diastolinen verenpaine ≥ 110 mm Hg) ensimmäisenä hoitona 8 viikon satunnaistetussa, vaikuttavalla lääkkeellä kontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä monikeskustutkimuksessa. Yhteensä 697 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 joko irbesartaania/hydroklooritiatsidia (150 mg/12,5 mg) tai pelkkää irbesartaania (150 mg) saavaan ryhmään, ja viikon kuluttua kaikkien potilaiden annostusta suurennettiin systemaattisesti (ennen kuin vastetta pienempään annostukseen oli arvioitu), irbesartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä tasolle 300 mg/25 mg ja irbesartaaniryhmässä 300 mg:aan.

Tutkimukseen otetuista potilaista 58% oli miehiä. Potilaiden keski-ikä oli 52,5 vuotta, ja 65 vuotta täyttäneitä oli 13% ja 75 vuotta täyttäneitä vain 2%. Potilaista 12 prosentilla oli diabetes, 34 prosentilla oli hyperlipidemia, ja yleisin kardiovaskulaarisairaus oli stabiili angina pectoris, joka oli todettu 3,5 prosentilla potilaista.

Tämän tutkimuksen ensisijainen tavoite oli verrata niiden potilaiden osuutta, joiden istuen mitattu diastolinen verenpaine (SeDBP) oli saatu hallintaan (SeDBP < 90 mm Hg) viidennellä hoitoviikolla. SeDBP-arvon < 90 mm Hg (alhaisimman pitoisuuden aikana mitattu nk. ”trough”-arvo) saavutti 47,2% yhdistelmähoitoa saaneista ja 33,2% pelkkää irbesartaania saaneista potilaista ($p = 0,0005$). Verenpaineen lähtöarvo oli kummassakin hoitoryhmässä noin 172/113 mm Hg (keskiarvo), ja viiden viikon kuluttua istuen mitattu verenpaine (SeSBP/SeDBP) oli laskenut irbesartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä 30,8/24,0 mm Hg ja irbesartaaniryhmässä 21,1/19,3 mm Hg ($p < 0,0001$).

Haittavaikutukset ja niiden ilmaantuvuus olivat yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla samanlaisia kuin monoterapiaa saaneilla. Kummassakaan hoitoryhmässä ei esiintynyt yhtään pyörtymistapausta 8 viikon hoitajakson aikana. Yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä raportoitiin haittavaikutuksena hypotensiota 0,6 prosentilla ja monoterapiaa saaneessa ryhmässä 0 prosentilla potilaista, ja huimausta raportoitiin yhdistelmähoitoryhmässä 2,8 prosentilla ja monoterapiaryhmässä 3,1 prosentilla potilaista.

5.2 Farmakokinetiikka

Hydroklooritiatsidin ja irbesartaanin samanaikaisella annolla ei ole vaikutusta kummankaan lääkkeen farmakokinetiikkaan.

Irbesartaani ja hydroklooritiatsidi ovat oraalisesti tehokkaita aineita eivätkä vaadi biotransformaatiota aktivoituakseen. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSn oraalisen annon jälkeen absoluuttinen oraalinen biologinen hyötyosuus on irbesartaanilla 60-80% ja hydroklooritiatsidilla 50-80%. Ruoka ei vaikuta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSn biologiseen hyötyosuuteen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1,5-2 tunnissa irbesartaanin oraalisen annon jälkeen ja 1-2,5 tunnissa hydroklooritiatsidin annon jälkeen.

Irbesartaani sitoutuu plasman proteiineihin noin 96%:sti ja vain vähäisessä määrin verisoluihin. Irbesartaanin jakautumistilavuus on 53-93 litraa. Hydroklooritiatsidi sitoutuu plasman proteiineihin 68%, ja sen jakautumistilavuus on 0,83-1,14 l/kg.

Irbesartaanin farmakokinetiikka on lineaarinen ja suhteessa annokseen annosalueella 10-600 mg. Imeytymisen havaittiin olevan suhteessa vähäisempää, kun oraalinen annos ylitti 600 mg; tämän ilmiön mekanismia ei tunneta. Kokonaispuhdistuma on 157-176 ml/min ja maksan puhdistuma on 3,0-3,5 ml/min. Irbesartaanin terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on 11-15 tuntia. Vakaan tilan plasmapitoisuus saavutetaan 3 päivän kuluessa kerran päivässä tapahtuvan annostelun aloittamisesta. Irbesartaani (< 20%) kertyy rajoitetusti plasmassa toistuvassa kerran päivässä tapahtuvassa annostelussa. Yhdessä tutkimuksessa hypertensiivisillä naispotilailla havaittiin jonkin verran korkeampia irbesartaanipitoisuuksia plasmassa. Irbesartaanin puoliintumisaikassa ja kumuloitumisessa ei ollut kuitenkaan eroja. Naispotilaiden annostuksen muuttaminen ei kuitenkaan ole tarpeen. Irbesartaanin AUC ja C_{max} -arvot olivat myös jonkin verran korkeammat iäkkäimmillä potilailla (≥ 65 v) kuin nuorilla (18-40 v). Terminaalinen puoliintumisaika ei kuitenkaan muuttunut merkittävästi. Annostuksen muuttaminen iäkkäimmillä potilailla ei ole tarpeen. Hydroklooritiatsidin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on 5-15 tuntia.

^{14}C merkityn irbesartaanin oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen 80-85% kiertävästä plasman radioaktiivisuudesta johtuu muuttumattomasta irbesartaanista. Irbesartaani metaboloituu maksan kautta glukuronikonjugaation ja oksidaation vaikutuksesta. Kiertävä päämetaboliitti on irbesartaaniglukuronidi (noin 6%). *In vitro* tutkimusten mukaan irbesartaanin oksidaatio tapahtuu ensisijaisesti sytokromi P450 -entsyymien, CYP2C9:n vaikutuksesta isoentsyymien CYP3A4 vaikutuksen ollessa vähäinen. Irbesartaani ja sen metaboliitit eliminoituvat sekä sappi- että munuaisteitse. ^{14}C -merkityn irbesartaanin radioaktiivisuudesta joko oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen noin 20% erittyy virtsaan ja loput ulosteeseen. Alle 2% annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana. Hydroklooritiatsidi ei metaboloidu vaan eliminoituu nopeasti munuaisten kautta. Vähintään 61% suun kautta annetusta annoksesta eliminoituu muuttumattomana 24 tunnin kuluessa. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan mutta ei veriaivoestettä, ja se erittyy äidinmaitoon.

Munuaisten vajaatoiminta: irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkittävästi munuaisten vajaatoiminta- ja hemodialyysipotilailla. Irbesartaani ei poistu hemodialyysissä. Potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on < 20 ml/min, hydroklooritiatsidin eliminaation puoliintumisaika ilmoitettiin kohonneen 21 tuntiin.

Maksan vajaatoiminta: irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkittävästi lievässä tai keskivaikeassa kirroosissa. Tutkimusta ei ole tehty potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Irbesartaani/hydroklooritiatsidi: irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän potentiaalista toksisuutta oraalisen annoksen jälkeen arvioitiin rotilla ja makakeilla suoritetuissa 6 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa. Toksikologisilla löydöksillä ei havaittu olevan merkitystä terapeuttiseen käyttöön ihmisillä.

Seuraavia muutoksia, joita havaittiin irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää saavilla rotilla ja makakeilla annoksilla 10/10 ja 90/90 mg/kg/vrk, todettiin esiintyneen myös toisella näistä kahdesta lääkkeestä yksinään ja/tai aiheutuneen verenpaineen laskusta (merkittäviä toksikologisia interaktioita ei havaittu):

- munuaismuutokset, lievää seerumin urean ja kreatiniinin nousua ja jukstaglomerulaaristen solujen hyperplasia/hypertrofia. Nämä ovat suora seuraus irbesartaanin interaktioista reniini-angiotensiini-järjestelmän kanssa;
- lievää punasoluparametrien laskuja (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti);
- mahan limakalvon värimuutoksia, haavoja ja mahan limakalvon fokaalista nekroosia havaittiin muutamilla rotilla 6 kuukauden toksisuustutkimuksissa, joissa irbesartaaniannos oli 90 mg/kg/vrk, hydroklooritiatsidiannos 90 mg/kg/vrk ja irbesartaani/hydroklooritiatsidiannos 10/10 mg/kg/vrk. Näitä leesioita ei havaittu makakeilla;
- seerumin kaliumin hydroklooritiatsidista johtuva lasku ja sen osittainen estyminen, kun hydroklooritiatsidi annettiin yhdessä irbesartaanin kanssa.

Suurin osa yllämainituista vaikutuksista näyttää johtuvan irbesartaanin farmakologisesta toiminnasta (estää angiotensiini-II inhiboivan vaikutuksen reniinin vapautumiseen ja stimuloi samalla reniiniä

tuottavia soluja) ja esiintyvän myös ACE-estäjillä. Näillä löydöksillä ei näytä olevan merkitystä käytettäessä irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää terapeuttisina annoksina ihmisillä.

Teratogeenisia vaikutuksia ei tavattu rotilla, jotka saivat irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää emolle toksisina annoksina. Irbesartaanin/hydroklooritiatsidin yhdistelmän vaikutuksia fertilitettiin ei ole tutkittu eläinkokeissa, koska ei ole viitteitä eläinten tai ihmisten fertilitettiin kohdistuvasta haittavaikutuksesta irbesartaanilla eikä hydroklooritiatsidilla yksinään. Toinen angiotensiini-II -antagonisti vaikutti kuitenkin eläinkokeissa fertilitetiiparametreihin yksinään annettuna. Näitä vaikutuksia havaittiin myös tämän muun angiotensiini-II-antagonistin alhaisilla annoksilla, kun se annettiin hydroklooritiatsidikombinaationa.

Osoitusta irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän mutageenisuudesta tai klastogeenisuudesta ei ollut. Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin karsinogeenisuutta yhdistelmänä ei ole tutkittu eläinkokeissa.

Irbesartaani: irbesartaanin epänormaalista systeemisestä tai kohde-elintoksisuudesta ei ole viitteitä käytettäessä kliinisesti relevantteja annoksia. Ei-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa korkeat irbesartaaniannokset (ε 250 mg/kg/vrk rotilla ja ε 100 mg/kg/vrk makakeilla) aiheuttivat punaisia verisoluja koskevien parametrien vähenemistä (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Erittäin korkeat irbesartaaniannokset (ε 500 mg/kg/vrk) aiheuttivat degeneratiivisia muutoksia (kuten interstitiaalinen nefriitti, tubulusdistensio, basofiiliset tubulukset, urean ja kreatiniinin pitoisuuksien kohoaminen plasmassa) rottien ja makakien munuaisissa. Näiden muutosten katsotaan aiheutuneen lääkkeen hypotensiivisistä vaikutuksista, jotka vähensivät munuaisperfuusiota. Irbesartaani aiheutti edelleen jukstaglomerulaarisolujen hyperplasiaa/hypertrofiaa (rotilla ε 90 mg/kg/vrk, makakeilla ε 10 mg/kg/vrk). Kaikkien näiden muutosten todettiin aiheutuneen irbesartaanin farmakologisesta toiminnasta. Käytettäessä irbesartaania ihmisillä terapeuttisina annoksina munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hyperplasialla/hypertrofiolla ei näytä olevan merkitystä. Mutageenisuudesta, klastogeenisuudesta tai karsinogeenisuudesta ei ole viitteitä. Irbesartaanilla tehdyissä eläintutkimuksissa havaittiin ohimeneviä toksisia vaikutuksia (lisääntynyt munuaisaltaan kavitaatio, hydroureter tai subkutaaninen ödeema) rotan sikiöön. Tätä ei esiintynyt enää syntymän jälkeen. Kaneilla havaittiin keskenmenoja tai aikaisempaa resorptiota annoksilla, jotka aiheuttivat merkitsevästi maternaalista toksisuutta mortaliteetti mukaan lukien. Teratogeenisia vaikutuksia ei havaittu rotalla eikä kanilla.

Hydroklooritiatsidi: vaikka yksiselitteistä näyttöä genotoksisista tai karsinogeenisistä vaikutuksista havaittiin eräissä kokeellisissa malleissa laaja kokemus hydroklooritiatsidin käytöstä ihmisellä ei ole osoittanut yhteyttä sen käytön ja kasvainten lisääntymisen välillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Hypromelloosi
Piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi
Titaanidioksidi
Makrogoli 3000
Punainen ja keltainen rautaoksidi

Karnaubavaha

6.2 Yhteensopimattomuus

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

14 kalvopäällysteisen tabletin pahvipakkaus; yksi 14 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä PVC/PVDC/alumiiniläpipainolevy

28 kalvopäällysteisen tabletin pahvipakkaus; kaksi 14 kalvopäällysteistä tablettia sisältävää PVC/PVDC/alumiiniläpipainolevyä

56 kalvopäällysteisen tabletin pahvipakkaus; neljä 14 kalvopäällysteistä tablettia sisältävää PVC/PVDC/alumiiniläpipainolevyä

84 tablettia kalvopäällysteisen tabletin pahvipakkaus; kuusi 14 kalvopäällysteistä tablettia sisältävää PVC/PVDC/alumiiniläpipainolevyä

98 tablettia kalvopäällysteisen tabletin pahvipakkaus; seitsemän 14 kalvopäällysteistä tablettia sisältävää PVC/PVDC/alumiiniläpipainolevyä

56 x 1 kalvopäällysteisen tabletin pahvipakkaus; seitsemän 8 x 1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattuja) sisältävää PVC/PVDC/alumiiniläpipainolevyä

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 3DH - Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/06/369/017-022

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäinen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 19. tammikuuta 2007

Viimeisin uudistamispäivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg irbesartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti 53,3 mg sisältää laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaaleanpunainen, kaksoiskupera, soikeanmuotoinen, jossa on toisella puolella sydän ja toisella puolella numero 2788.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiellin hypertension hoito.

Tämä kiinteä annoskombinaatio on tarkoitettu aikuispotilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan pelkällä irbesartaanilla tai pelkällä hydroklooritiatsidilla (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS voidaan ottaa kerran päivässä ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.

Annoksen titraamista yksittäisillä aineilla (irbesartaani ja hydroklooritiatsidi) voidaan suositella.

Kun on kliinisesti tarkoituksenmukaista, suoraa muuttamista monoterapiasta kiinteään kombinaatioon voidaan harkita:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa pelkällä hydroklooritiatsidilla tai pelkällä 150 mg:n irbesartaaniannoksella.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa 300 mg:n irbesartaaniannoksella tai Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg -valmisteella.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg -valmisteella.

Annoksia yli 300 mg irbesartaania/25 mg hydroklooritiatsidia kerran päivässä ei suositella.

Tarvittaessa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS voidaan antaa muiden verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Munuaisten vajaatoiminta: hydroklooritiatsidikomponentin vuoksi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoitoa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min). Loop-diureetit ovat tässä suhteessa tiatsideja parempia. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden munuaisten kreatiniinipuhdistuma on ≥ 30 ml/min (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ei ole tarkoitettu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Tiatsideja tulee käyttää varoen potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSn annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Vanhukset: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen annosta ei yleensä tarvitse muuttaa vanhuksille.

Lapsipotilaat: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta ei suositella lapsille ja nuorille, sillä tiedot turvallisuudesta ja tehosta tälle ikäryhmälle puuttuvat.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys valmisteen vaikuttaville aineille, jollekin apuaineelle (ks. kohta 6.1) tai muille sulfonamideille (hydroklooritiatsidi on sulfonamidijohdos)
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min)
- Vaikeasti hoidettava hypokalemia, hyperkalsemia
- Vaikea maksan vajaatoiminta, sappiteiden tukkeutumisesta aiheutuva maksakirroosi ja kolestaasi

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hypotensio - volyymin vaje: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoitoon on harvoin liittynyt oireista hypotoniaa hypertensiivisillä potilailla, joilla ei ole muita hypotonian riskitekijöitä. Oireista hypotoniaa voi ilmetä potilailla, joilla on voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun aiheuttama neste- ja/tai natriumvaje. Tällaiset tilat tulee hoitaa ennen Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoidon aloittamista.

Munuaisvaltimoahtauma - renovaskulaarinen hypertensio: vaikean hypotonian ja munuaisten vajaatoiminnan riski on lisääntynyt potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma ja jota hoidetaan ACE-estäjillä tai angiotensiini II-reseptoriantagonisteilla. Vaikka tällaista ei ole dokumentoitu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoidon yhteydessä, samanlaista vaikutusta voidaan olettaa esiintyvän.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisensiirto: hoidettaessa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita suositellaan seerumin kalium-, kreatiniini- ja virtsahappotasoon säännöllistä seurantaa. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSn käytöstä ei ole kokemuksia hiljattain munuaissiirännäisen saaneilla potilailla. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta ei tule käyttää jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.3). Tiatsididiureettin liittymää atsootemiaa voi esiintyä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on ≥ 30 ml/min. Tätä kiinteää annoskombinaatiota voidaan antaa varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min, mutta < 60 ml/min).

Maksan vajaatoiminta: tiatsideja tulee käyttää varoen potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta tai progressiivinen maksasairaus, koska pienet neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt voivat aiheuttaa maksakooman. Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoidosta ei ole kliinistä kokemusta.

Aortta- ja mitraaliläppästennoosi, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia: kuten vasodilataattoreiden käytön yhteydessä yleensäkin, aortta- tai mitraaliläppästennoosia tai obstruktiivista hypertrofista kardiomyopatiaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Primaarinen aldosteronismi: primaarisessa aldosteronismissa ei yleensä saavuteta hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteeseen käyttöä ei suositella tässä tapauksessa.

Metaboliset ja endokriiniset vaikutukset: tiatsidihoito voi heikentää glukoosinsietoa.

Diabeetikkopotilailla saattaa insuliini- tai tablettilääkityksen annostuksen muuttaminen olla tarpeen. Piilevä diabetes mellitus voi puhjeta tiatsidihoidon aikana.

Kolesteroli- ja triglyseridiarvojen nousu on liitetty tiatsididiureettihoidon, mutta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteeseen olevan 12,5 mg:n annoksen on ilmoitettu vaikuttavan niihin vain vähän tai ei lainkaan.

Joillakin potilailla voi esiintyä hyperurikemiaa tai kehittyä kihti tiatsidihoidon aikana.

Elektrolyyttitasapainon häiriöt: seerumin elektrolyytit tulee määrittää tietyin väliajoin kuten kaikilla diureetteja saavilla potilailla.

Tiatsidit, hydroklooritiatsidi mukaanlukien, voivat aiheuttaa neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (hypokalemiaa, hyponatremiaa ja hypokloremista alkaloosia). Neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöistä varoittavia oireita ovat suun kuivuminen, jano, heikkous, letargia, uneliaisuus, levottomuus, lihaskipu tai kouristukset, lihasheikkous, hypotonia, oliguria, takykardia ja gastrointestinaalihäiriöt, kuten pahoinvointi tai oksentelu.

Vaikka hypokalemia voi kehittyä tiatsididiureettien käytön yhteydessä, irbesartaanin samanaikainen käyttö voi vähentää diureetin aiheuttamaa hypokalemiaa. Hypokalemian riski on suurin potilailla, joilla on maksakirroosi tai voimakas diureesi, tai jotka eivät ole saaneet suun kautta riittävästi elektrolyyttejä tai saavat samanaikaisesti kortikosteroidi- tai ACTH-hoitoa. Toisaalta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteeseen irbesartaanikomponentin vaikutuksesta saattaa esiintyä hyperkalemiaa, erityisesti munuaisten ja/tai sydämen vajaatoiminnan ja diabetes mellituksen yhteydessä. Riskipotilaiden seerumin kaliumia tulee seurata riittävästi. Samanaikaisesti Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoidon kanssa kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisää tai kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita tulee käyttää varovaisuutta noudattaen (ks. kohta 4.5).

Ei ole viitteitä siitä, että irbesartaani vähentäisi tai estäisi diureetin aiheuttamaa hyponatremiaa.

Kloridivajaus on yleensä lievä eikä tavallisesti vaadi hoitoa.

Tiatsidi voi vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa ajoittaista ja lievää seerumin kalsiumin nousua ilman tiedossa olevia kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Selvä hyperkalsemia voi viitata piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidilääkitys tulee keskeyttää ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

Tiatsidien on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mikä voi johtaa hypomagnesemiaan.

Litium: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteeseen samanaikaista käyttöä litiumin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Dopingtesti: tämän lääkevalmisteeseen sisältämä hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa dopingtestissä positiivisen analyysituloksen.

Yleiset: potilailla, joiden verisuonitonius ja munuaistoiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai munuaistauti, mukaanlukien munuaisvaltimon ahtauma), on tähän järjestelmään vaikuttavaan ACE-estäjähoitoon tai angiotensiini-II-reseptoriantagonistihoidon liittynyt akuuttia hypotoniaa, atotemiaa, oliguriaa tai harvemmin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Kuten yleensäkin verenpainelääkkeitä käytettäessä, voimakas verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai muu iskeeminen sydän- tai verisuonitauti.

Yliherkkyyssreaktiot hydroklooritiatsidille ovat keskimääräistä yleisempiä potilailla, joilla on anamneesissa allergiaa tai keuhkoastmaa.

LED-taudin pahenemisvaiheita tai aktivoitumista on ilmoitettu tiatsididiureettien käytön yhteydessä.

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on raportoitu herkistymistä auringonvalolle (ks. kohta 4.8).

Hoito suositellaan lopetettavan, jos reaktioita auringonvalolle herkistymisestä esiintyy. Jos diureetin käyttöä pidetään edelleen välttämättömänä, altistuvat ihoalueet suositellaan suojattavan auringonvalolta tai keinotekoiselta UVA-säteilyltä.

Raskaus: Angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorisalpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Laktoosi: tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut verenpainelääkkeet: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteiden verenpainetta alentava vaikutus voi lisääntyä käytettäessä samanaikaisesti muita verenpainelääkkeitä. Irbesartaani ja hydroklooritiatsidi (annoksia ad 300 mg irbesartaania/25 mg hydroklooritiatsidia) on annettu turvallisesti muiden verenpainelääkkeiden, mukaanlukien kalsiuminestäjien ja beetasalpaajien, kanssa. Aiempi suuriannoksinen diureettihoido voi aiheuttaa volyymivajetta ja lisätä hypotoniatiskia irbesartaanihoidon alussa tiatsididiureettien käytöstä riippumatta, ellei volyymivajetta ensin korjata (ks. kohta 4.4).

Litium: litiumin ja angiotensiinikonvertaasin estäjien samanaikaisen käytön on kuvattu aiheuttaneen korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuutta. Tällaista vaikutusta on toistaiseksi todettu erittäin harvoin irbesartaanin käytön yhteydessä. Lisäksi tiatsidit vähentävät litiumin puhdistumaa munuaisissa, joten Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteiden käyttöön voi liittyä litiumtoksisuuden riski. Näin ollen litiumin ja Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Mikäli samanaikainen käyttö on tarpeellista, suositellaan seerumin litiumpitoisuuden huolellista seurantaa.

Kaliumiin vaikuttavat lääkkeet: irbesartaanin kaliumia säästävä teho voi heikentää hydroklooritiatsidin kaliumdepleetiovaikutusta. Muiden lääkevalmisteiden, joihin liittyy kaliumhukkaa ja hypokalemiata (esim. muut kaliureettiset diureetit, ulostuslääkkeet, amfoterisiini, karbenoksoloni, bentsyyliipenisilliinatrium), voidaan olettaa kuitenkin vahvistavan hydroklooritiatsidin vaikutusta seerumin kaliumiin. Toisaalta muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden käytöstä saatujen kokemusten perusteella kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisän, kaliumia sisältävän suolan korvikkeen tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti nostavien lääkkeiden (esim. hepariinatrium) samanaikainen käyttö voi kuitenkin nostaa seerumin kaliumpitoisuutta. Seerumin kaliumpitoisuuden seurantaa suositellaan riskipotilailla (ks. kohta 4.4).

Lääkkeet, joihin seerumin kaliumtason häiriöt vaikuttavat: ajoittaista seerumin kaliumin seuraamista suositellaan silloin kun Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoidon kanssa samanaikaisesti käytetään lääkevalmisteita (esim. digitalisglykosideja, rytmihäiriölääkkeitä), joihin seerumin kaliumtason häiriöt vaikuttavat.

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet: kun angiotensiini-II-reseptorin salpaajia käytetään samanaikaisesti steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden kanssa (esim. selektiiviset syklo-oksigenaasi-2 salpaajat, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vuorokausi) ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattaa niiden verenpainetta alentava teho heikentyä. Kuten ACE-estäjien kohdalla, angiotensiini-II salpaajien samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa voi lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä, mukaanlukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, ja seerumin kaliumpitoisuuden nousu, erityisesti potilailla joilla jo hoidon alussa on heikentynyt munuaisfunktio. Tällaista yhdistelmähoitoa tulee määrätä varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden riittävästä nesteen saannista tulee huolehtia ja munuaisten toiminnan seurantaa tulee harkita hoitoa aloitettaessa sekä määrääjain hoidon aikana.

Lisätietoja irbesartaanin interaktioista: hydroklooritiatsidi ei vaikuttanut irbesartaanin farmakokinetiikkaan kliinisissä tutkimuksissa. Irbesartaani metaboloituu pääasiassa CYP2C9-entsyymin vaikutuksesta ja jossain määrin glukuronisaation vaikutuksesta. Merkittäviä farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia interaktioita ei havaittu annettaessa irbesartaania samanaikaisesti varfariinin, CYP2C9-isoentsyymin kautta metaboloituvan lääkkeen, kanssa. CYP2C9-entsyymiä indusoivien lääkkeiden, kuten rifampisiin, vaikutusta irbesartaanin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Digoksiinin farmakokinetiikka ei muuttunut samanaikaisesti annetun irbesartaanin vaikutuksesta.

Lisätietoja hydroklooritiatsidin interaktioista: seuraavien lääkevalmisteiden samanaikainen anto voi aiheuttaa interaktion tiatsididiureettien kanssa:

Alkoholi: ortostaattinen hypotonia voi voimistua;

Diabeteslääkkeet (tablettimuotoiset ja insuliinit): diabeteslääkkeen annostusta saatetaan joutua muuttamaan (ks. kohta 4.4);

Kolestyramiini ja kolestipoliresiinit: anioninvaihtoresiinit heikentävät hydroklooritiatsidin imeytymistä;

Kortikosteroidit, ACTH: elektrolyyttidepleetio, etenkin hypokalemia, voi lisääntyä;

Digitalisglykosidit: hypokalemiaa tai hypomagnesemiaa aiheuttava tiatsidi voivat lisätä digitaliksen aiheuttamia sydämen rytmihäiriöitä (ks. kohta 4.4);

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID): ei-steroidisten anti-inflammatoristen lääkkeiden anto voi joillakin potilailla vähentää tiatsididiureettien diureettista, natriureettista ja antihypertensiivistä vaikutusta;

Pressoriamiinit (esim. noradrenaliini): pressoriaminien vaikutus voi vähetä, mutta ei siinä määrin, etteikö niitä voitaisi käyttää;

Ei-depolarisoivat lihasrelaksantit (esim. tubokurariini): ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutus voi voimistua hydroklooritiatsidin vaikutuksesta;

Kihtilääkkeet: kihtilääkkeiden annostusta voidaan joutua muuttamaan, koska hydroklooritiatsidi voi nostaa seerumin virtsahappopitoisuutta. Probenesidin tai sulfiinipyratsonin annostusta voidaan joutua lisäämään. Tiatsididiureetin samanaikainen käyttö voi lisätä allopuriiniyliherkkyyksireaktioiden esiintyvyyttä;

Kalsiumsuolat: tiatsididiureetit voivat lisätä seerumin kalsiumpitoisuutta erittymisen vähetessä. Jos potilaalle on määrättävä kalsiumlisää, tai kalsiumia säästäviä lääkevalmisteita (esim. D-vitamiinihoito) seerumin kalsiumpitoisuutta tulee seurata ja kalsiumin annostusta muuttaa sen mukaisesti;

Muut interaktiot: tiatsidit voivat voimistaa beetasalpaajien ja diatsoksidien hyperglykeemistä vaikutusta. Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, beperideeni) voivat lisätä tiatsidityyppisten diureettien hyötyosuutta vähentämällä suoliston motiliteettia ja hidastamalla mahalaukun tyhjentymistä. Tiatsidit voivat lisätä amantadiinin aiheuttamien haittavaikutuksien riskiä. Tiatsidit voivat vähentää sytostaattien munuaiseritystä (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti) ja vahvistaa niiden myelosuppressiivisia vaikutuksia.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus:

Angiotensiini II -reseptorisaalpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin saalpaajien käyttö toisen ja kolmannen
--

raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE-estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida poissulkea. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorisalpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Altistus angiotensiini II -reseptorisalpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on tunnetusti haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorisalpaajille, suositellaan sikiölle tehtävän munuaisten ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorisalpaajia, tulee seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Tiatsidit läpäisevät istukan ja niitä voidaan todeta napanuoraverestä. Ne voivat vähentää istukkaverenkiertoa, aiheuttaa sikiön elektrolyyttihäiriöitä ja mahdollisesti muita aikuisilla esiintyneitä reaktioita. Vastasyntyneen trombosytopeniaa tai sikiön tai vastasyntyneen keltaisuutta on ilmoitettu äidin tiatsidihoidon yhteydessä. Koska Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sisältää hydroklooritiatsidia, ei sitä suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Hoito tulee vaihtaa toiseen sopivaan hoitovaihtoehtoon ennen suunniteltua raskautta.

Imetys:

Koska Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS -valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole olemassa tietoa, ei Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS -valmisteen käyttöä suositella, vaan suositellaan vaihtoehtoja lääkitystä, jonka turvallisuusprofiili imetyksen aikana on paremmin todettu, erityisesti kun imetetään vastasyntynyttä lasta tai keskosta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Farmakodynaamisten ominaisuuksien perusteella Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ei todennäköisesti vaikuta niihin. Ajoneuvolla ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että verenpainelääkitys voi aiheuttaa ajoittaista huimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmiste:

Taulukossa 1 esitetään spontaanisti raportoituja haittavaikutuksia ja niitä haittavaikutuksia, joita havaittiin lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa hoitoa annettiin 898 hypertensiopotilaalle erisuuruisina annoksina (vaihteluväli: 37,5 mg/6,25 mg - 300 mg/25 mg irbesartaania/hydroklooritiatsidia).

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$ - $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$ - $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Lumekontrolloitujen tutkimusten haittavaikutukset ja spontaanit raportit*

<u>Tutkimukset:</u>	Yleiset:	veren ureatyppi-, kreatiniini- ja
---------------------	----------	-----------------------------------

		kreatiinikinaasiarvon nousu
	Melko harvinaiset:	seerumin kalium- ja natriumarvon lasku
<i>Sydän:</i>	Melko harvinaiset:	pyörtyminen, hypotensio, takykardia, turvotus
<i>Hermosto:</i>	Yleiset:	huimaus
	Melko harvinaiset:	asentohuimaus
	Tuntematon:	päänsärky
<i>Kuulo ja tasapainoelin:</i>	Tuntematon:	korvien soiminen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i>	Tuntematon:	yskä
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	Yleiset:	pahoinvointi/oksentelu
	Melko harvinaiset:	ripuli
	Tuntematon:	dyspepsia, makuhäiriöt
<i>Munuaiset ja virtsatiet:</i>	Yleiset:	virtsaamishäiriöt
	Tuntematon:	munuaisten toiminnan heikkeneminen, myös munuaisten vajaatoiminta yksittäisillä riskiryhmiin kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	Melko harvinaiset:	raajojen turvotus
	Tuntematon:	nivelkipu, lihaskipu
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	Tuntematon:	hyperkalemia
<i>Verisuonisto:</i>	Melko harvinaiset:	punoitus (flushing)
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat:</i>	Yleiset:	väsytys
<i>Immuunijärjestelmä:</i>	Tuntematon:	harvoja tapauksia yliherkkyysoireita, kuten angioedeemaa, ihottumaa, nokkosihottumaa
<i>Maksa ja sappi:</i>	Tuntematon:	maksatulehdus, maksan toimintahäiriöt
<i>Sukupuolielimet ja rinnat:</i>	Melko harvinaiset:	sukupuolitoimintojen häiriöt, libidon muutokset

* Spontaanisti raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheys on kuvattu "tuntematon".

Lisätietoa kummastakin komponentista: edellä lueteltujen yhdistelmävalmisteen käyttöön liittyneiden haittavaikutusten lisäksi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoitoon voi liittyä myös muita haittavaikutuksia, joita on aikaisemmin todettu jommalla kummalla komponentilla yksinään. Alla olevissa taulukoissa 2 ja 3 esitetään haittavaikutuksia, joita on raportoitu jommalla kummalla komponentilla yksinään.

Taulukko 2: Pelkän irbesartaanin käytön yhteydessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia

<i>Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat:</i>	Melko harvinaiset	rintakipu
--	-------------------	-----------

Taulukko 3: Pelkän hydroklooritiatsidin käytön aikana on todettu seuraavia haittatapahtumia (riippumatta niiden yhteydestä lääkevalmisteeseen)

<i>Tutkimukset:</i>	Tuntematon:	elektrolyyttitasapainon häiriöt (myös hypokalemia ja hyponatremia, ks. kohta 4.4), hyperurikemia, glukosuria, hyperglykemia, kolesterolin ja triglyseridiarvojen nousu
<i>Sydän:</i>	Tuntematon:	sydämen rytmihäiriöt
<i>Veri ja imukudos:</i>	Tuntematon:	aplastinen anemia, luuydinlama, neutropenia/agranulosytoosi, hemolyytinen anemia, leukopenia, trombositopenia
<i>Hermosto:</i>	Tuntematon:	kiertohuimaus, parestesia, pyöräytys, levottomuus
<i>Silmät:</i>	Tuntematon:	ohimenevä näön hämärtyminen, keltaisena näkeminen (ksantopsia)

<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i>	Tuntematon:	hengitysvaikeudet (myös pneumoniitti ja keuhkopöhö)
<i>Ruoansulatuskanava:</i>	Tuntematon:	haimatulehdus, anoreksia, ripuli, ummetus, mahaärsytys, sylkirauhastulehdus, ruokahaluttomuus
<i>Munuaiset ja virtsatie:</i>	Tuntematon:	interstitiaalinefriitti, munuaisten toimintahäiriöt
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>	Tuntematon:	anafylaktiset reaktiot, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, nekrotisoiva verisuonitulehdus (vaskuliitti, kutaaninen vaskuliitti), ihon lupus erythematosuksen kaltaiset ihoreaktiot, ihon lupus erythematosuksen uudelleenaktivoituminen, valoherkkyyssreaktiot, ihottuma, nokkosihottuma
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	Tuntematon:	heikkous, lihasspasmit
<i>Verisuonisto:</i>	Tuntematon:	asentohypotensio
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat:</i>	Tuntematon:	kuume
<i>Maksa ja sappi:</i>	Tuntematon:	keltatauti (intrahepaattinen kolestaattinen keltatauti)
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>	Tuntematon:	masennus, unihäiriöt

Hydroklooritiatsidin annoksesta riippuvat haittatapahtumat (erityisesti elektrolyytitasapainon häiriöt) voivat lisääntyä kun hydroklooritiatsidin annosta nostetaan.

4.9 Yliannostus

Spesifistä informaatiota Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-yliannostuksen hoidosta ei ole. Potilaita tulee seurata tarkasti ja hoidon tulee olla oireenmukainen ja elintoimintoja tukeva. Hoito riippuu lääkkeen nauttimisesta kuluneesta ajasta ja oireiden vaikeusasteesta. Suositeltavat toimenpiteet ovat oksettaminen ja/tai mahahuuhtelu. Yliannostusta voidaan hoitaa lääkehiilellä. Seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinia tulee seurata säännöllisesti. Jos ilmaantuu hypotoniaa, potilas tulee asettaa makuuasentoon ja antaa nopeasti suola- ja nestekorvaushoito.

Irbesartaaniyliannoksen todennäköisimpiä oireita voidaan odottaa olevan hypotensio ja takykardia; myös bradykardiaa saattaa esiintyä.

Hydroklooritiatsidin yliannostukseen liittyy elektrolyyttivaje (hypokalemia, hypokloremia, hyponatremia) ja kuivuminen voimakkaan diureesin seurauksena. Yliannostuksen yleisimmät merkit ja oireet ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia voi aiheuttaa lihaskouristuksia ja/tai voimistaa samanaikaisesti käytettävien digitaalisglykosidien tai eräiden rytmihäiriölääkkeiden käyttöön liittyviä sydämen rytmihäiriöitä.

Irbesartaani ei poistuu hemodialyysissä. Ei tiedetä, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu hemodialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: angiotensiini-II -antagonistit, yhdistelmävalmisteet
ATC-koodi: C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS on yhdistelmävalmiste, joka sisältää angiotensiini-II -reseptorinsalpaajaa, irbesartaania, ja tiatsididiureettia, hydroklooritiatsidia. Näiden aineiden yhdistelmällä on additiivinen antihypertensiivinen vaikutus, joka alentaa verenpainetta enemmän kuin kumpikaan komponentti yksinään.

Irbesartaani on tehokas, oraalisesti vaikuttava ja selektiivinen angiotensiini-II -reseptorin (AT₁ alatyypin) antagonistin. Se todennäköisesti estää angiotensiini-II:n kaikki AT₁-reseptorin välittämät vaikutukset angiotensiini-II:n alkuperästä tai synteesireitistä riippumatta. Angiotensiini-II (AT₁) -reseptoreiden selektiivinen antagonismi nostaa plasman reniinitasoa ja angiotensiini-II -tasoa sekä vähentää plasman aldosteronipitoisuutta. Seerumin kaliumiin irbesartaanilla yksinään ei ole merkitsevästi vaikutusta suositelluilla annoksilla potilaille, joilla ei ole elektrolyyttihäiriöriskiä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Irbesartaani ei estä ACE:tä (kininaasi-II), entsyymiä, joka tuottaa angiotensiini-II:a ja myös hajottaa bradykiniinin inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Irbesartaani ei tarvitse toimiakseen metabolista aktivaatiota.

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsididiureettien verenpainetta alentavaa mekanismia ei täysin tunneta. Tiatsidit vaikuttavat elektrolyyttien takaisinimeytymiseen munuaistubuluksissa ja lisäävät suoraan natriumin ja kloridin erittymistä suunnilleen samassa määrin. Hydroklooritiatsidin diureettivaikutus vähentää plasmavolyymiä, lisää plasman reniiniaktiivisuutta, lisää aldosteronin erittymistä ja lisää sitä kautta virtsan kaliumin ja bikarbonaatin hukkaa, ja alentaa seerumin kaliumia. Irbesartaanin samanaikainen käyttö pyrkii estämään diureettien aiheuttamaa kaliuminhukkaa ilmeisesti salpaamalla reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän. Hydroklooritiatsidilla diureesi alkaa 2 tunnin kuluessa ja huippuvaikutus saavutetaan noin 4 tunnin kuluttua ja vaikutus kestää noin 6-12 tuntia.

Hydroklooritiatsidin ja irbesartaanin yhdistäminen saa aikaan annoksesta riippuvan additiivisen verenpaineen laskun niiden terapeuttisilla annosalueilla. Kun kerran päivässä annettavaan 300 mg irbesartaaniannokseen lisätään 12,5 mg hydroklooritiatsidia potilaille, joilla verenpaine ei ollut riittävän tehokkaasti hallinnassa pelkällä 300 mg:n irbesartaanilla, plasebo-korjatun diastolisen verenpaineen lasku lisääntyi vähintään (24 h annostuksen jälkeen) 6,1 mm Hg. Annettaessa 300 mg irbesartaanin ja 12,5 mg hydroklooritiatsidin yhdistelmää plasebolla vähennetty systolinen/diastolinen paine laski kaikenkaikkiaan jopa 13,6/11,5 mm Hg.

Pienellä potilasmäärällä (7 potilasta tutkituista 22 potilaasta) saadun kliinisen tutkimustuloksen mukaan yhdistelmävalmisteen annoksen nostaminen 300 mg:aan irbesartaania / 25 mg:aan hydroklooritiatsidia voi laskea verenpainetta riittävästi potilailla, jotka eivät saa riittävää vastetta 300 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia sisältävällä valmisteella. Näillä potilailla inkrementaalinen verenpainetta laskeva vaikutus havaittiin 13,3 mm Hg systolisen verenpaineen laskuna ja 8,3 mm Hg diastolisen verenpaineen laskuna.

Annettaessa 150 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia kerran päivässä, plasebolla korjattu systolinen/diastolinen paine aleni keskimäärin vähintään 12,9/6,9 mm Hg (24 h annostuksen jälkeen) potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea hypertensio. Huippuvaikutukset ilmaantuivat 3-6 tunnin kuluttua. Ambulatorisen verenpaine seurannan mukaan 150 mg irbesartaanin ja 12,5 mg hydroklooritiatsidin yhdistelmä kerran päivässä annettuna sai aikaan jatkuvan verenpaineen laskun 24 tunniksi. Keskimääräinen 24 tunnin plasebolla vähennetty systolinen/diastolinen verenpaineen lasku oli 15,8/10,0 mm Hg. Ambulatorisen verenpaine seurannan mukaan Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg -valmisteen minimi- ja maksimivaikutuksen ero oli 100%. Vastaanotoilla mansetilla suoritetuissa mittauksissa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg -valmisteen minimi- ja maksimivaikutuksen ero oli 68% ja Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg -valmisteen 76%. Näissä 24-tunnin vaikutuksissa ei havaittu liian voimakasta maksimaalista verenpaineen laskua ja nämä vaikutukset olivat koko kerta-annostelujakson ajan turvallisen ja tehokkaan verenpaineen laskun mukaiset.

Ellei 25 mg hydroklooritiatsidia yksinään alentanut verenpainetta riittävästi, irbesartaanin lisääminen voimisti plasebolla vähennettyä systolisen/diastolisen keskimääräistä alenemaa 11,1/7,2 mm Hg.

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä verenpainetta alentava vaikutus on havaittavissa ensimmäisen annoksen jälkeen ja merkittävästi 1-2 viikon kuluessa ja maksimivaikutus saavutetaan 6-8 viikon kuluttua. Pitkäaikaisissa seurantatutkimuksissa irbesartaanin/hydroklooritiatsidin vaikutus säilyi yli vuoden ajan. Vaikka Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteella ei ole erityisesti tutkittu rebound-vaikutusta verenpaineeseen ei ole havaittu irbesartaanilla eikä hydroklooritiatsidilla.

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän vaikutusta morbiditeettiin ja mortaliteettiin ei ole tutkittu. Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että hydroklooritiatsidin pitkäaikaiskäyttö vähentää kardiovaskulaarista mortaliteettia ja morbiditeettia.

Ikä ja sukupuoli eivät vaikuta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSn vasteeseen. Mustaihoisten potilaiden hoitovaste on huomattavasti heikompi pelkkää irbesartaania annettaessa, samoin kuin muitakin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita käytettäessä. Kun irbesartaania annetaan samanaikaisesti pienen hydroklooritiatsidiannoksen (esim. 12,5 mg päivässä) kanssa, mustaihoisilla antihypertensiivinen vaste on lähes sama kuin valkoihoisilla.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin vaikean hypertension (istuen mitattu diastolinen verenpaine ≥ 110 mm Hg) ensimmäisenä hoitona 8 viikon satunnaistetussa, vaikuttavalla lääkkeellä kontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä monikeskustutkimuksessa. Yhteensä 697 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 joko irbesartaania/hydroklooritiatsidia (150 mg/12,5 mg) tai pelkkää irbesartaania (150 mg) saavaan ryhmään, ja viikon kuluttua kaikkien potilaiden annostusta suurennettiin systemaattisesti ennen kuin vastetta pienempään annostukseen oli arvioitu), irbesartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä tasolle 300 mg/25 mg ja irbesartaaniryhmässä 300 mg:aan.

Tutkimukseen otetuista potilaista 58% oli miehiä. Potilaiden keski-ikä oli 52,5 vuotta, ja 65 vuotta täyttäneitä oli 13% ja 75 vuotta täyttäneitä vain 2%. Potilaista 12 prosentilla oli diabetes, 34 prosentilla oli hyperlipidemia, ja yleisin kardiovaskulaarisairaus oli stabiili angina pectoris, joka oli todettu 3,5 prosentilla potilaista.

Tämän tutkimuksen ensisijainen tavoite oli verrata niiden potilaiden osuutta, joiden istuen mitattu diastolinen verenpaine (SeDBP) oli saatu hallintaan (SeDBP < 90 mm Hg) viidennellä hoitoviikolla. SeDBP-arvon < 90 mm Hg (alhaisimman pitoisuuden aikana mitattu nk. ”trough”-arvo) saavutti 47,2% yhdistelmähoitoa saaneista ja 33,2% pelkkää irbesartaania saaneista potilaista ($p = 0,0005$). Verenpaineen lähtöarvo oli kummassakin hoitoryhmässä noin 172/113 mm Hg (keskiarvo), ja viiden viikon kuluttua istuen mitattu verenpaine (SeSBP/SeDBP) oli laskenut irbesartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä 30,8/24,0 mm Hg ja irbesartaaniryhmässä 21,1/19,3 mm Hg ($p < 0,0001$).

Haittavaikutukset ja niiden ilmaantuvuus olivat yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla samanlaisia kuin monoterapiaa saaneilla. Kummassakaan hoitoryhmässä ei esiintynyt yhtään pyörtymistapausta 8 viikon hoitajakson aikana. Yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä raportoitiin haittavaikutuksena hypotensiota 0,6 prosentilla ja monoterapiaa saaneessa ryhmässä 0 prosentilla potilaista, ja huimausta raportoitiin yhdistelmähoitoryhmässä 2,8 prosentilla ja monoterapiaryhmässä 3,1 prosentilla potilaista.

5.2 Farmakokinetiikka

Hydroklooritiatsidin ja irbesartaanin samanaikaisella annolla ei ole vaikutusta kummankaan lääkkeen farmakokinetiikkaan.

Irbesartaani ja hydroklooritiatsidi ovat oraalisesti tehokkaita aineita eivätkä vaadi biotransformaatiota aktivoituakseen. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSn oraalisen annon jälkeen absoluuttinen oraalinen biologinen hyötyosuus on irbesartaanilla 60-80% ja hydroklooritiatsidilla 50-80%. Ruoka ei vaikuta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSn biologiseen hyötyosuuteen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1,5-2 tunnissa irbesartaanin oraalisen annon jälkeen ja 1-2,5 tunnissa hydroklooritiatsidin annon jälkeen.

Irbesartaani sitoutuu plasman proteiineihin noin 96%:sti ja vain vähäisessä määrin verisoluihin. Irbesartaanin jakautumistilavuus on 53-93 litraa. Hydroklooritiatsidi sitoutuu plasman proteiineihin 68%, ja sen jakautumistilavuus on 0,83-1,14 l/kg.

Irbesartaanin farmakokinetiikka on lineaarinen ja suhteessa annokseen annosalueella 10-600 mg. Imeytymisen havaittiin olevan suhteessa vähäisempää, kun oraalinen annos ylitti 600 mg; tämän ilmiön mekanismia ei tunneta. Kokonaispuhdistuma on 157-176 ml/min ja maksan puhdistuma on 3,0-3,5 ml/min. Irbesartaanin terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on 11-15 tuntia. Vakaan tilan plasmapitoisuus saavutetaan 3 päivän kuluessa kerran päivässä tapahtuvan annostelun aloittamisesta. Irbesartaani (< 20%) kertyy rajoitetusti plasmassa toistuvassa kerran päivässä tapahtuvassa annostelussa. Yhdessä tutkimuksessa hypertensiivisillä naispotilailla havaittiin jonkin verran korkeampia irbesartaanipitoisuuksia plasmassa. Irbesartaanin puoliintumisajassa ja kumuloitumisessa ei ollut kuitenkaan eroja. Naispotilaiden annostuksen muuttaminen ei kuitenkaan ole tarpeen. Irbesartaanin AUC ja C_{max} -arvot olivat myös jonkin verran korkeammat iäkkäimmillä potilailla (≥ 65 v) kuin nuorilla (18-40 v). Terminaalinen puoliintumisaika ei kuitenkaan muuttunut merkittävästi. Annostuksen muuttaminen iäkkäimmillä potilailla ei ole tarpeen. Hydroklooritiatsidin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on 5-15 tuntia.

^{14}C merkityn irbesartaanin oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen 80-85% kiertävästä plasman radioaktiivisuudesta johtuu muuttumattomasta irbesartaanista. Irbesartaani metaboloituu maksan kautta glukuronikonjugaation ja oksidaation vaikutuksesta. Kiertävä päämetaboliitti on irbesartaaniglukuronidi (noin 6%). *In vitro* tutkimusten mukaan irbesartaanin oksidaatio tapahtuu ensisijaisesti sytokromi P450 -entsyymien, CYP2C9:n vaikutuksesta isoentsyymien CYP3A4 vaikutuksen ollessa vähäinen. Irbesartaani ja sen metaboliitit eliminoituvat sekä sappi- että munuaisteitse. ^{14}C -merkityn irbesartaanin radioaktiivisuudesta joko oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen noin 20% erittyy virtsaan ja loput ulosteeseen. Alle 2% annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana. Hydroklooritiatsidi ei metaboloidu vaan eliminoituu nopeasti munuaisten kautta. Vähintään 61% suun kautta annetusta annoksesta eliminoituu muuttumattomana 24 tunnin kuluessa. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan mutta ei veriaivoestettä, ja se erittyy äidinmaitoon.

Munuaisten vajaatoiminta: irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkittävästi munuaisten vajaatoiminta- ja hemodialyysipotilailla. Irbesartaani ei poistu hemodialyysissä. Potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on < 20 ml/min, hydroklooritiatsidin eliminaation puoliintumisaika ilmoitettiin kohonneen 21 tuntiin.

Maksan vajaatoiminta: irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkittävästi lievässä tai keskivaikeassa kirroosissa. Tutkimusta ei ole tehty potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Irbesartaani/hydroklooritiatsidi: irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän potentiaalista toksisuutta oraalisen annon jälkeen arvioitiin rotilla ja makakeilla suoritetuissa 6 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa. Toksikologisilla löydöksillä ei havaittu olevan merkitystä terapeuttiseen käyttöön ihmisillä.

Seuraavia muutoksia, joita havaittiin irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää saavilla rotilla ja makakeilla annoksilla 10/10 ja 90/90 mg/kg/vrk, todettiin esiintyneen myös toisella näistä kahdesta lääkkeestä yksinään ja/tai aiheutuneen verenpaineen laskusta (merkittäviä toksikologisia interaktioita ei havaittu):

- munuaismuutokset, lievää seerumin urean ja kreatiniinin nousua ja jukstaglomerulaaristen solujen hyperplasia/hypertrofia. Nämä ovat suora seuraus irbesartaanin interaktioista reniini-angiotensiini-järjestelmän kanssa;
- lievää punasoluparametrien laskuja (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti);
- mahan limakalvon värimuutoksia, haavoja ja mahan limakalvon fokaalista nekroosia havaittiin muutamilla rotilla 6 kuukauden toksisuustutkimuksissa, joissa irbesartaaniannos oli 90 mg/kg/vrk, hydroklooritiatsidiannos 90 mg/kg/vrk ja irbesartaani/hydroklooritiatsidiannos 10/10 mg/kg/vrk. Näitä leesioita ei havaittu makakeilla;
- seerumin kaliumin hydroklooritiatsidista johtuva lasku ja sen osittainen estyminen, kun hydroklooritiatsidi annettiin yhdessä irbesartaanin kanssa.

Suurin osa yllämainituista vaikutuksista näyttää johtuvan irbesartaanin farmakologisesta toiminnasta (estää angiotensiini-II inhiboivan vaikutuksen reniinin vapautumiseen ja stimuloi samalla reniiniä

tuottavia soluja) ja esiintyvän myös ACE-estäjillä. Näillä löydöksillä ei näytä olevan merkitystä käytettäessä irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää terapeuttisina annoksina ihmisillä.

Teratogeenisia vaikutuksia ei tavattu rotilla, jotka saivat irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää emolle toksisina annoksina. Irbesartaanin/hydroklooritiatsidin yhdistelmän vaikutuksia fertilitettiin ei ole tutkittu eläinkokeissa, koska ei ole viitteitä eläinten tai ihmisten fertilitettiin kohdistuvasta haittavaikutuksesta irbesartaanilla eikä hydroklooritiatsidilla yksinään. Toinen angiotensiini-II -antagonisti vaikutti kuitenkin eläinkokeissa fertilitetiiparametreihin yksinään annettuna. Näitä vaikutuksia havaittiin myös tämän muun angiotensiini-II-antagonistin alhaisilla annoksilla, kun se annettiin hydroklooritiatsidikombinaationa.

Osoitusta irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän mutageenisuudesta tai klastogeenisuudesta ei ollut. Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin karsinogeenisuutta yhdistelmänä ei ole tutkittu eläinkokeissa.

Irbesartaani: irbesartaanin epänormaalista systeemisestä tai kohde-elintoksisuudesta ei ole viitteitä käytettäessä kliinisesti relevantteja annoksia. Ei-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa korkeat irbesartaaniannokset (ϵ 250 mg/kg/vrk rotilla ja ϵ 100 mg/kg/vrk makakeilla) aiheuttivat punaisia verisoluja koskevien parametrien vähenemistä (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Erittäin korkeat irbesartaaniannokset (ϵ 500 mg/kg/vrk) aiheuttivat degeneratiivisia muutoksia (kuten interstitiaalinen nefriitti, tubulusdistensio, basofiiliset tubulukset, urean ja kreatiniinin pitoisuuksien kohoaminen plasmassa) rottien ja makakien munuaisissa. Näiden muutosten katsotaan aiheutuneen lääkkeen hypotensiivisistä vaikutuksista, jotka vähensivät munuaisperfuusiota. Irbesartaani aiheutti edelleen jukstaglomerulaarisolujen hyperplasiaa/hypertrofiaa (rotilla ϵ 90 mg/kg/vrk, makakeilla ϵ 10 mg/kg/vrk). Kaikkien näiden muutosten todettiin aiheutuneen irbesartaanin farmakologisesta toiminnasta. Käytettäessä irbesartaania ihmisillä terapeuttisina annoksina munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hyperplasialla/hypertrofiolla ei näytä olevan merkitystä. Mutageenisuudesta, klastogeenisuudesta tai karsinogeenisuudesta ei ole viitteitä. Irbesartaanilla tehdyissä eläintutkimuksissa havaittiin ohimeneviä toksisia vaikutuksia (lisääntynyt munuaisaltaan kavitaatio, hydroureter tai subkutaaninen ödeema) rotan sikiöön. Tätä ei esiintynyt enää syntymän jälkeen. Kaneilla havaittiin keskenmenoja tai aikaisempaa resorptiota annoksilla, jotka aiheuttivat merkitsevästi maternaalista toksisuutta mortaliteetti mukaan lukien. Teratogeenisia vaikutuksia ei havaittu rotalla eikä kanilla.

Hydroklooritiatsidi: vaikka yksiselitteistä näyttöä genotoksisista tai karsinogeenisistä vaikutuksista havaittiin eräissä kokeellisissa malleissa laaja kokemus hydroklooritiatsidin käytöstä ihmisellä ei ole osoittanut yhteyttä sen käytön ja kasvainten lisääntymisen välillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Esigelatinoitu tärkkelys
Piidioksidi
Magnesiumstearaatti
Punainen ja keltainen rautaoksidi

Kalvopäällyste:

Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi
Titaanidioksidi
Makrogoli 3350

Punainen ja musta rautaoksidi
Karnaubavaha

6.2 Yhteensopimattomuus

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

14 kalvopäällysteisen tabletin pahvipakkaus; yksi 14 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä PVC/PVDC/alumiiniläpipainolevy
28 kalvopäällysteisen tabletin pahvipakkaus; kaksi 14 kalvopäällysteistä tablettia sisältävää PVC/PVDC/alumiiniläpipainolevyä
56 kalvopäällysteisen tabletin pahvipakkaus; neljä 14 kalvopäällysteistä tablettia sisältävää PVC/PVDC/alumiiniläpipainolevyä
84 tablettia kalvopäällysteisen tabletin pahvipakkaus; kuusi 14 kalvopäällysteistä tablettia sisältävää PVC/PVDC/alumiiniläpipainolevyä
98 tablettia kalvopäällysteisen tabletin pahvipakkaus; seitsemän 14 kalvopäällysteistä tablettia sisältävää PVC/PVDC/alumiiniläpipainolevyä
56 x 1 kalvopäällysteisen tabletin pahvipakkaus; seitsemän 8 x 1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattuja) sisältävää PVC/PVDC/alumiiniläpipainolevyä

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/06/369/023-028

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäinen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 19. tammikuuta 2007
Viimeisin uudistamispäivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTUSLUPIEN HALTIJAT**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTUSLUPIEN HALTIJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistuslupan haltijan nimi ja osoite.

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

▪ MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

▪ EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Ei oleellinen

▪ MUUT EHDOT

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen määräaikaisten turvallisuuskatsausten aikataulu on sovitettu yhteen rinnakkaisen KARVEZIDE-valmisteen kanssa, kunnes toisin ilmoitetaan.

Lääketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan on huolehdittava siitä, että myyntilupahakemuksen osassa 1.8.1. kuvattu version 3.0 mukainen lääketurvajärjestelmä on olemassa ja toimii ennen kuin valmiste tuodaan markkinoille ja valmisteen ollessa markkinoilla.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletit
irbesartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi tabletti sisältää: irbesartaania 150 mg ja hydroklooritiatsidia 12,5 mg

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää myös laktoosimonohydraattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 tablettia
28 tablettia
56 tablettia
56 x 1 tablettia
98 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.
Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletit
irbesartaani/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

14-28-56-98 tablettia:

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

56 x 1 tablettia:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletit
irbesartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi tabletti sisältää: irbesartaania 300 mg ja hydroklooritiatsidia 12,5 mg

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää myös laktoosimonohydraattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 tablettia
28 tablettia
56 tablettia
56 x 1 tablettia
98 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.
Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletit
irbesartaani/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

14-28-56-98 tablettia:

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

56 x 1 tablettia:

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
irbesartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi tabletti sisältää: irbesartaania 150 mg ja hydroklooritiatsidia 12,5 mg

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää myös laktoosimonohydraattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 tablettia
28 tablettia
56 tablettia
56 x 1 tablettia
84 tablettia
98 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.
Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletit
irbesartaani/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

14-28-56-84-98 tablettia:

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

56 x 1 tablettia:

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
irbesartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi tabletti sisältää: irbesartaania 300 mg ja hydroklooritiatsidia 12,5 mg

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää myös laktoosimonohydraattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 tablettia
28 tablettia
56 tablettia
56 x 1 tablettia
84 tablettia
98 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.
Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletit
irbesartaani/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

14-28-56-84-98 tablettia:

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

56 x 1 tablettia:

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
irbesartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi tabletti sisältää: irbesartaania 300 mg ja hydroklooritiatsidia 25 mg

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää myös laktoosimonohydraattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 tablettia
28 tablettia
56 tablettia
56 x 1 tablettia
84 tablettia
98 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.
Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg tabletit
irbesartaani/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

14-28-56-84-98 tablettia:

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

56 x 1 tablettia:

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletit
irbesartaani/hydroklooritiatsidi

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty sinulle henkilökohtaisesti eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta
3. Miten Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS on kahden vaikuttavan aineen, irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin, yhdistelmävalmiste.

Irbesartaani kuuluu angiotensiini-II -reseptorin salpaajiin. Angiotensiini-II on elimistön oma aine, joka verisuonten reseptoreihin sitoutuessaan aiheuttaa verisuonten supistuksen. Tällöin verenpaine kohoaa. Irbesartaani estää angiotensiini-II:n sitoutumisen näihin reseptoreihin, jolloin verisuonet laajenevat ja verenpaine alenee.

Hydroklooritiatsidi kuuluu lääkeaineisiin (tiatsididiureetteihin), jotka lisäävät virtsaneritystä ja saavat siten aikaan verenpaineen laskun.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen kaksi vaikuttavaa ainetta yhdessä alentavat verenpainetta enemmän kuin kumpikaan yksinään.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS on tarkoitettu korkean verenpaineen hoitoon silloin, kun verenpaine ei pysy riittävästi hallinnassa pelkällä irbesartaani- tai hydroklooritiatsidihoidolla.

2. ENNEN KUIN OTAT IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS-VALMISTETTA

Älä käytä Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta

- jos olet **allerginen** (yliherkkä) irbesartaanille tai Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen jollekin muulle aineelle jos olet **allerginen** (yliherkkä) hydroklooritiatsidille tai muille sulfonamidiryhmän lääkkeille
- jos olet vähintään **kolmannella kuukaudella raskaana**. (Alkuraskauden aikana on parempi välttää Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen käyttämistä, ks. kohta Raskaus).
- jos sinulla on **vaikea maksa- tai munuaisvaiva**
- jos sinulla on **virtsaneritysongelmia**
- jos lääkäri on määrittänyt, että sinulla on **pysyvästi korkea veren kalsiumpitoisuus tai alhainen veren kaliumpitoisuus**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSia ei saa antaa lapsille tai nuorille (alle 18-vuotiaille).

Ole erityisen varovainen Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen suhteen

Kerro lääkärillesi, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- jos sinulla esiintyy **voimakasta oksentelua tai ripulia**
- jos sinulla on **munuaisvaivoja** tai **munuaissiirränäinen**
- jos sinulla on **sydänvaivoja**
- jos sinulla on **maksavaivoja**
- jos sinulla on **diabetes**
- jos sinulla on **punahukka** (tunnetaan myös nimellä lupus erythematosus, LED tai SLE)
- jos sinulla on **primäärinen aldosteronismi** (sairaustila, jossa aldosteronihormonia erittyy liikaa ja natriumia imeytyy takaisin elimistöön, mikä vuorostaan kohottaa verenpainetta)

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään tässä vaiheessa (ks. kohta Raskaus).

Kerro lääkärillesi myös:

- jos sinulla on **vähäsuolainen ruokavalio**
- jos sinulla esiintyy **epänormaalia janon tunnetta, suun kuivumista, yleistä heikkouden tunnetta, uneliaisuutta, lihaskipua tai suonenvetoja, pahoinvointia, oksentelua tai epänormaalin nopea sydämen syke**, jotka saattavat olla oireita hydroklooritiatsidin (Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen sisältämä lääke) liian voimakkaasta vaikutuksesta
- jos huomaat lisääntyneen **herkistymisen auringonvalolle**, jonka oireena (kuten puhoitus, kutina, turvotus, rakkulat) havaitset, että palat auringossa nopeammin kuin normaalisti
- jos olet **menossa leikkaukseen** (kirurgiseen toimenpiteeseen) **tai sinut aiotaan nukuttaa**

Tämän valmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa dopingtestissä positiivisen tuloksen.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Ilmoita lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi voi vaikuttaamuiden lääkkeiden tehoon. Litiumia sisältäviä valmisteita ei tule käyttää Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen kanssa ilman tarkkaa lääkärin valvontaa.

Veriarvojesi seuranta voi olla tarpeen, jos käytät

- kaliumlisiä
- kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita
- kaliumia säästäviä lääkkeitä tai muita diureetteja (nesteenoistolääkkeitä)
- eräitä ulostuslääkkeitä
- kihtilääkkeitä
- D-vitamiinia hoidollisena lisänä
- rytmihäiriölääkkeitä
- diabeteslääkkeitä (suun kautta otettavia tabletteja tai insuliinia).

Läkärillesi on tärkeää tietää, jos käytät muita verenpainetta alentavia valmisteita, steroideja, syöpälääkkeitä, kipulääkkeitä tai tulehduskipulääkkeitä.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSin otto ruoan ja juoman kanssa

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.

Jos käytät alkoholia tämän lääkkeen kanssa, huimauksen tunne voi suurentua seisomaan noustessa, erityisesti noustessa seisomaan istumasta johtuen Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen sisältämästä hydroklooritiatsidista.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Lääkärisi tavallisesti neuvoo sinua lopettamaan Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen käyttämisen ennen kuin tulet raskaaksi tai välittömästi kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo sinua käyttämään jotain muuta lääkettä Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteenasemesta. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään raskauden kolmannen kuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärillesi jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta ei suositella imettäville äideille. Lääkärisi voi valita sinulle toisen lääkityksen, jos haluat imettää, erityisesti silloin, kun lapsesi on vastasyntynyt tai syntyi keskosena.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tutkimuksia lääkevalmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Huimausta tai väsymystä saattaa kuitenkin satunnaisesti esiintyä verenpainetaudin hoidon aikana. Jos sinulla on tällaisia tuntemuksia, keskustele lääkärin kanssa ennen autolla-ajoa tai koneiden käyttöä.

Tärkeää tietoa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSin sisältämistä aineista

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sisältää laktoosia. Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi (kuten laktoosi-intoleranssi), keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. MITEN IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS OTETAAN

Ota Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäritäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma.

Annostus

Tavallinen Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-annos on yksi tai kaksi tablettia päivässä. Lääkäri määrää yleensä Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-tabletteja, jos aikaisemmin sinulle määrätty lääke ei laskenut verenpainettasi riittävästi. Lääkäri neuvoo, miten aiemmasta hoidosta siirrytään Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoitoon.

Lääkkeen ottaminen

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS otetaan **suun kautta**. Niele tabletit niellään riittävän nestemäärän kanssa (esim. lasillinen vettä). Voit ottaa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-annoksen ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa. Pyri ottamaan päivittäinen annos suurin piirtein samaan aikaan päivästä. On tärkeää, että jatkat Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen ottamista kunnes lääkäri toisin määrää.

Suurin verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan yleensä 6-8 viikon kuluttua hoidon alkamisesta.

Jos otat enemmän Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat lääkettä vahingossa yliannoksen, ota heti yhteys lääkäriin.

Lasten ei tule ottaa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta ei pidä antaa alle 18-vuotiaille lapsille. Jos lapsi nielee joitakin tabletteja, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat ottaa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen

Jos unohdat ottaa lääkkeen, ota seuraava päiväannos normaalisti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSkin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkut näistä vaikutuksista voivat olla vakavia ja vaatia lääketieteellistä hoitoa.

Allergisia ihoreaktioita (ihottumaa, nokkosihottumaa) sekä kasvojen, huulten ja/tai kielen paikallista turvotusta on havaittu harvoin irbesartaania saaneilla potilailla. Jos saat jonkin edellä mainituista oireista tai jos sinulla on hengenahdistusta, **keskeytä Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkäriin.**

Kliinisissä tutkimuksissa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteella hoidetuilla potilailla esiintyneitä haittavaikutuksia olivat:

Yleiset haittavaikutukset (esiintyy 1-10 potilaalla sadasta):

- pahoinvointi/oksentelu
- virtsaamishäiriöt
- väsymys
- huimaus (myös noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta)
- verikokeet saattavat osoittaa lihasten ja sydämen toimintaa mittaavan entsyymiarvon nousua (kreatiiniikinaasi) tai munuaisten toimintaa mittaavien aineiden arvojen nousua (veren ureatyyppi, kreatiniini).

Jos jokin näistä haittavaikutuksista aiheuttaa sinulle ongelmia, keskustele lääkärin kanssa.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (esiintyy 1-10 potilaalla tuhannesta):

- ripuli
- alhainen verenpaine
- pyörtyily
- sydämen sykkeen nopeutuminen
- kasvojen ja kaulan punoitus
- turvotus
- seksuaalitoimintojen häiriöt (ongelmia seksuaalisessa suorituskäytössä)
- verikokeet saattavat osoittaa veren kalium- ja natriumarvojen laskua.

Jos jokin näistä haittavaikutuksista aiheuttaa sinulle ongelmia, keskustele lääkärin kanssa.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSin markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset

Näiden vaikutusten esiintymistiheyttä ei tunneta. Näitä haittavaikutuksia ovat: päänsärky, korvien soiminen, yskä, makuaistin häiriöt, ruuansulatushäiriöt, lihas- ja nivelkipu, maksan toimintahäiriöt ja munuaisten toiminnan heikkeneminen, veren kaliumarvon nousu ja allergisia ihoreaktioita, kuten ihottuma, nokkosihottuma, kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turvotusta.

Kuten muillakin yhdistelmä lääkkeillä kumpaankaan yksittäiseen vaikuttavaan aineeseen liittyviä haittavaikutuksia ei voi sulkea pois.

Pelkkää irbesartaania saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset

Edellä lueteltujen haittavaikutusten lisäksi myös rintakipua on ilmoitettu.

Pelkkää hydroklooritiatsidia saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset:

Ruokahalun menetys, mahan ärsytys, vatsan krampit, ummetus, keltatauti(ihon ja/tai silmien valkuaisten keltaisuus); haimatulehdus, jolle on ominaista vaikea ylävatsakipu, johon usein liittyy

pahoinvointia ja oksentelua; unihäiriöt, masennus, epätarkka näkö, valkosolujen puute, mikä voi aiheuttaa toistuvia tulehduksia ja kuumetta; verihiutaleiden määrän lasku (välttämättömiä verenhyytymiselle), punasolujen määrän lasku (anemia, jolle on ominaista väsymys, päänsäryt, hengästyminen liikkuaessa, huimaus ja kalpeus; munuaissairaus; keuhkovaivat mukaan lukien keuhkokuume ja nesteen kerääntyminen keuhkoihin; lisääntynyt ihon herkistyminen auringonvalolle; verisuonten tulehdus; ihosairaus, jolle on ominaista koko kehon ihon kuoriutuminen; ihon lupus erythematosus, joka todetaan ihottumasta kasvoissa, kaulassa ja päänahassa; allergiset reaktiot; heikkous ja lihaskrampit; muuttunut sydämen syke; verenpaineen lasku kehon asennon muutoksen jälkeen; sylkirauhasten turvotus; veren korkea sokeritaso; sokeria virtsassa; veren joidenkin rasvojen määrän nousu; veren korkea virtsahapon määrä, mikä voi aiheuttaa kihtiä.

Tiedetään, että hydroklooritiatsidin haittavaikutukset saattavat lisääntyä annoksen suurentuessa.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai **kokemasi haittavaikutus on vakava**, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS-VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä pakkauksessa ja läpipainoliuskassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat irbesartaani ja hydroklooritiatsidi. Jokainen Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg –tabletti sisältää 150 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti, vesipitoinen kolloidinen piidioksidi, esigelatinoitu maissitärkkelys, punainen ja keltainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletit ovat persikanvärisiä, kaksoiskuperia, soikeanmuotoisia ja niissä on toisella puolella sydän ja toisella puolella numero 2775.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletit ovat saatavilla läpipainopakkausissa, joissa 14, 28, 56 tai 98 tablettia. Myös yksittäispakattuja 56 x 1 tabletin läpipainopakkauksia on saatavilla sairaalakäyttöön.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

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

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB

Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV

Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA

Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD

Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH

Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.

Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA

PORTUGUESA, S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL

Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD

Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF

Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletit
irbesartaani/hydroklooritiatsidi

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty sinulle henkilökohtaisesti eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta
3. Miten Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS on kahden vaikuttavan aineen, irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin, yhdistelmävalmiste.

Irbesartaani kuuluu angiotensiini-II -reseptorin salpaajiin. Angiotensiini-II on elimistön oma aine, joka verisuonten reseptoreihin sitoutuessaan aiheuttaa verisuonten supistuksen. Tällöin verenpaine kohoaa. Irbesartaani estää angiotensiini-II:n sitoutumisen näihin reseptoreihin, jolloin verisuonet laajenevat ja verenpaine alenee.

Hydroklooritiatsidi kuuluu lääkeaineisiin (tiatsididiureetteihin), jotka lisäävät virtsaneritystä ja saavat siten aikaan verenpaineen laskun.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen kaksi vaikuttavaa ainetta yhdessä alentavat verenpainetta enemmän kuin kumpikaan yksinään.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS on tarkoitettu korkean verenpaineen hoitoon silloin, kun verenpaine ei pysy riittävästi hallinnassa pelkällä irbesartaani- tai hydroklooritiatsidihoidolla.

2. ENNEN KUIN OTAT IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS-VALMISTETTA

Älä käytä Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta

- jos olet **allerginen** (yliherkkä) irbesartaanille tai Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen jollekin muulle aineelle jos olet **allerginen** (yliherkkä) hydroklooritiatsidille tai muille sulfonamidiryhmän lääkkeille
- jos olet vähintään **kolmannella kuukaudella raskaana**. (Alkuraskauden aikana on parempi välttää Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen käyttämistä, ks. kohta Raskaus).
- jos sinulla on **vaikea maksa- tai munuaisvaiva**
- jos sinulla on **virtsaneritysongelmia**
- jos lääkäri on määrittänyt, että sinulla on **pysyvästi korkea veren kalsiumpitoisuus tai alhainen veren kaliumpitoisuus**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSia ei saa antaa lapsille tai nuorille (alle 18-vuotiaille).

Ole erityisen varovainen Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen suhteen

Kerro lääkärillesi, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- jos sinulla esiintyy **voimakasta oksentelua tai ripulia**
- jos sinulla on **munuaisvaivoja** tai **munuaissiirränäinen**
- jos sinulla on **sydänvaivoja**
- jos sinulla on **maksavaivoja**
- jos sinulla on **diabetes**
- jos sinulla on **punahukka** (tunnetaan myös nimellä lupus erythematosus, LED tai SLE)
- jos sinulla on **primäärinen aldosteronismi** (sairaustila, jossa aldosteronihormonia erittyy liikaa ja natriumia imeytyy takaisin elimistöön, mikä vuorostaan kohottaa verenpainetta)

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään tässä vaiheessa (ks. kohta Raskaus).

Kerro lääkärillesi myös:

- jos sinulla on **vähäsuolainen ruokavalio**
- jos sinulla esiintyy **epänormaalia janon tunnetta, suun kuivumista, yleistä heikkouden tunnetta, uneliaisuutta, lihaskipua tai suonenvetoja, pahoinvointia, oksentelua tai epänormaalin nopea sydämen syke**, jotka saattavat olla oireita hydroklooritiatsidin (Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen sisältämä lääke) liian voimakkaasta vaikutuksesta
- jos huomaat lisääntyneen **herkistymisen auringonvalolle**, jonka oireena (kuten puhoitus, kutina, turvotus, rakkulat) havaitset, että palat auringossa nopeammin kuin normaalisti
- jos olet **menossa leikkaukseen** (kirurgiseen toimenpiteeseen) **tai sinut aiotaan nukuttaa**

Tämän valmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa dopingtestissä positiivisen tuloksen.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Ilmoita lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi voi vaikuttaamuiden lääkkeiden tehoon. Litiumia sisältäviä valmisteita ei tule käyttää Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen kanssa ilman tarkkaa lääkärin valvontaa.

Veriarvojesi seuranta voi olla tarpeen, jos käytät

- kaliumlisiä
- kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita
- kaliumia säästäviä lääkkeitä tai muita diureetteja (nesteenoistolääkkeitä)
- eräitä ulostuslääkkeitä
- kihtilääkkeitä
- D-vitamiinia hoidollisena lisänä
- rytmihäiriölääkkeitä
- diabeteslääkkeitä (suun kautta otettavia tabletteja tai insuliinia).

Läkärillesi on tärkeää tietää, jos käytät muita verenpainetta alentavia valmisteita, steroideja, syöpälääkkeitä, kipulääkkeitä tai tulehduskipulääkkeitä.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSin otto ruoan ja juoman kanssa

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.

Jos käytät alkoholia tämän lääkkeen kanssa, huimauksen tunne voi suurentua seisomaan noustessa, erityisesti noustessa seisomaan istumasta johtuen Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen sisältämästä hydroklooritiatsidista.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Lääkärisi tavallisesti neuvoo sinua lopettamaan Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen käyttämisen ennen kuin tulet raskaaksi tai välittömästi kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo sinua käyttämään jotain muuta lääkettä Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen asemesta. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään raskauden kolmannen kuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärillesi jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta ei suositella imettäville äideille. Lääkärisi voi valita sinulle toisen lääkityksen, jos haluat imettää, erityisesti silloin, kun lapsesi on vastasyntynyt tai syntyi keskosena.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tutkimuksia lääkevalmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Huimausta tai väsymystä saattaa kuitenkin satunnaisesti esiintyä verenpainetaudin hoidon aikana. Jos sinulla on tällaisia tuntemuksia, keskustele lääkärin kanssa ennen autolla-ajoa tai koneiden käyttöä.

Tärkeää tietoa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSin sisältämistä aineista

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sisältää laktoosia. Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi (kuten laktoosi-intoleranssi), keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. MITEN IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS OTETAAN

Ota Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäritäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma.

Annostus

Tavallinen Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-annos on yksi tabletti päivässä. Lääkäri määrää yleensä Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-tabletteja, jos aikaisemmin sinulle määrätty lääke ei laskenut verenpainettasi riittävästi. Lääkäri neuvoo, miten aiemmasta hoidosta siirrytään Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoitoon.

Lääkkeen ottaminen

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS otetaan **suun kautta**. Niele tabletit niellään riittävän nestemäärän kanssa (esim. lasillinen vettä). Voit ottaa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-annoksen ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa. Pyri ottamaan päivittäinen annos suurin piirtein samaan aikaan päivästä. On tärkeää, että jatkat Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen ottamista kunnes lääkäri toisin määrää.

Suurin verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan yleensä 6-8 viikon kuluttua hoidon alkamisesta.

Jos otat enemmän Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat lääkettä vahingossa yliannoksen, ota heti yhteys lääkäriin.

Lasten ei tule ottaa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta ei pidä antaa alle 18-vuotiaille lapsille. Jos lapsi nielee joitakin tabletteja, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat ottaa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen

Jos unohdat ottaa lääkkeen, ota seuraava päiväannos normaalisti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkut näistä vaikutuksista voivat olla vakavia ja vaatia lääketieteellistä hoitoa.

Allergisia ihoreaktioita (ihottumaa, nokkosihottumaa) sekä kasvojen, huulten ja/tai kielen paikallista turvotusta on havaittu harvoin irbesartaania saaneilla potilailla. Jos saat jonkin edellä mainituista oireista tai jos sinulla on hengenahdistusta, **keskeytä Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkäriin.**

Kliinisissä tutkimuksissa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteella hoidetuilla potilailla esiintyneitä haittavaikutuksia olivat:

Yleiset haittavaikutukset (esiintyy 1-10 potilaalla sadasta):

- pahoinvointi/oksentelu
- virtsaamishäiriöt
- väsymys
- huimaus (myös noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta)
- verikokeet saattavat osoittaa lihasten ja sydämen toimintaa mittaavan entsyymiarvon nousua (kreatiiniikinaasi) tai munuaisten toimintaa mittaavien aineiden arvojen nousua (veren ureatyyppi, kreatiniini).

Jos jokin näistä haittavaikutuksista aiheuttaa sinulle ongelmia, keskustele lääkärin kanssa.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (esiintyy 1-10 potilaalla tuhannesta):

- ripuli
- alhainen verenpaine
- pyörtyily
- sydämen sykkeen nopeutuminen
- kasvojen ja kaulan punoitus
- turvotus
- seksuaalitoimintojen häiriöt (ongelmia seksuaalisessa suorituskäytössä)
- verikokeet saattavat osoittaa veren kalium- ja natriumarvojen laskua.

Jos jokin näistä haittavaikutuksista aiheuttaa sinulle ongelmia, keskustele lääkärin kanssa.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSin markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset

Näiden vaikutusten esiintymistiheyttä ei tunneta. Näitä haittavaikutuksia ovat: päänsärky, korvien soiminen, yskä, makuaistin häiriöt, ruuansulatushäiriöt, lihas- ja nivelkipu, maksan toimintahäiriöt ja munuaisten toiminnan heikkeneminen, veren kaliumarvon nousu ja allergisia ihoreaktioita, kuten ihottuma, nokkosihottuma, kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turvotusta.

Kuten muillakin yhdistelmä lääkkeillä kumpaankaan yksittäiseen vaikuttavaan aineeseen liittyviä haittavaikutuksia ei voi sulkea pois.

Pelkkää irbesartaania saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset

Edellä lueteltujen haittavaikutusten lisäksi myös rintakipua on ilmoitettu.

Pelkkää hydroklooritiatsidia saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset:

Ruokahalun menetys, mahan ärsytys, vatsan krampit, ummetus, keltatauti(ihon ja/tai silmien valkuaisten keltaisuus); haimatulehdus, jolle on ominaista vaikea ylävatsakipu, johon usein liittyy

pahoinvointia ja oksentelua; unihäiriöt, masennus, epätarkka näkö, valkosolujen puute, mikä voi aiheuttaa toistuvia tulehduksia ja kuumetta; verihiutaleiden määrän lasku (välttämättömiä verenhyytymiselle), punasolujen määrän lasku (anemia, jolle on ominaista väsymys, päänsäryt, hengästyminen liikkuaessa, huimaus ja kalpeus; munuaissairaus; keuhkovaivat mukaan lukien keuhkokuume ja nesteen kerääntyminen keuhkoihin; lisääntynyt ihon herkistyminen auringonvalolle; verisuonten tulehdus; ihosairaus, jolle on ominaista koko kehon ihon kuoriutuminen; ihon lupus erythematosus, joka todetaan ihottumasta kasvoissa, kaulassa ja päänahassa; allergiset reaktiot; heikkous ja lihaskrampit; muuttunut sydämen syke; verenpaineen lasku kehon asennon muutoksen jälkeen; sylkirauhasten turvotus; veren korkea sokeritaso; sokeria virtsassa; veren joidenkin rasvojen määrän nousu; veren korkea virtsahapon määrä, mikä voi aiheuttaa kihtiä.

Tiedetään, että hydroklooritiatsidin haattavaikutukset saattavat lisääntyä annoksen suurentuessa.

Jos havaitset sellaisia haattavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai **kokemasi haattavaikutus on vakava**, kerro niistä lääkäriillesi tai apteekkiin.

5. IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS-VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä pakkauksessa ja läpipainoliuskassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat irbesartaani ja hydroklooritiatsidi. Jokainen Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg –tabletti sisältää 300 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti, vesipitoinen kolloidinen piidioksidi, esigelatinoitu maissitärkkelys, punainen ja keltainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletit ovat persikanvärisiä, kaksoiskuperia, soikeanmuotoisia ja niissä on toisella puolella sydän ja toisella puolella numero 2776.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletit ovat saatavilla läpipainopakkausissa, joissa 14, 28, 56 tai 98 tablettia. Myös yksittäispakattuja 56 x 1 tabletin läpipainopakkauksia on saatavilla sairaalakäyttöön.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Ranska

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Iso-Britannia

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Unkari

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Ranska

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB

Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV

Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA

Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD

Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH

Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.

Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA

PORTUGUESA, S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL

Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD

Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF

Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
irbesartaani/hydroklooritiatsidi

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty sinulle henkilökohtaisesti eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta
3. Miten Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS on kahden vaikuttavan aineen, irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin, yhdistelmävalmiste.

Irbesartaani kuuluu angiotensiini-II -reseptorin salpaajiin. Angiotensiini-II on elimistön oma aine, joka verisuonten reseptoreihin sitoutuessaan aiheuttaa verisuonten supistuksen. Tällöin verenpaine kohoaa. Irbesartaani estää angiotensiini-II:n sitoutumisen näihin reseptoreihin, jolloin verisuonet laajenevat ja verenpaine alenee.

Hydroklooritiatsidi kuuluu lääkeaineisiin (tiatsididiureetteihin), jotka lisäävät virtsaneritystä ja saavat siten aikaan verenpaineen laskun.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen kaksi vaikuttavaa ainetta yhdessä alentavat verenpainetta enemmän kuin kumpikaan yksinään.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS on tarkoitettu korkean verenpaineen hoitoon silloin, kun verenpaine ei pysy riittävästi hallinnassa pelkällä irbesartaani- tai hydroklooritiatsidihoidolla.

2. ENNEN KUIN OTAT IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS-VALMISTETTA

Älä käytä Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta

- jos olet **allerginen** (yliherkkä) irbesartaanille tai Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen jollekin muulle aineelle
- jos olet **allerginen** (yliherkkä) hydroklooritiatsidille tai sulfonamidiryhmän lääkkeille
- jos olet **vähintään kolmannella kuukaudella raskaana**. (Alkuraskauden aikana on parempi välttää Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen käyttämistä, ks. kohta Raskaus).
- jos sinulla on **vaikea maksa- tai munuaisvaiva**
- jos sinulla on **virtsaneritysongelmia**
- jos lääkäri on määrittänyt, että sinulla on **pysyvästi korkea veren kalsiumpitoisuus tai alhainen veren kaliumpitoisuus**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSia ei saa antaa lapsille tai nuorille (alle 18-vuotiaille).

Ole erityisen varovainen Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen suhteen

Kerro lääkärille, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- jos sinulla esiintyy **voimakasta oksentelua tai ripulia**
- jos sinulla on **munuaisvaivoja** tai **munuaissiirränäinen**
- jos sinulla on **sydänvaivoja**
- jos sinulla on **maksavaivoja**
- jos sinulla on **diabetes**
- jos sinulla on **punahukka** (tunnetaan myös nimellä lupus erythematosus, LED tai SLE)
- jos sinulla on **primäärinen aldosteronismi** (sairaustila, jossa aldosteronia erittyy liikaa ja natriumia imeytyy takaisin elimistöön, mikä vuorostaan kohottaa verenpainetta)

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään tässä vaiheessa (ks. kohta Raskaus).

Kerro lääkärillesi myös:

- jos sinulla on **vähäsuolainen ruokavalio**
- jos sinulla esiintyy **epänormaalia janon tunnetta, suun kuivumista, yleistä heikkouden tunnetta, uneliaisuutta, lihaskipua tai suonenvetoja, pahoinvointia, oksentelua tai epänormaalin nopea sydämen syke**, jotka saattavat olla oireita hydroklooritiatsidin (Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen sisältämä lääke) liian voimakkaasta vaikutuksesta
- jos huomaat lisääntyneen **herkistymisen auringonvalolle**, jonka oireena (kuten puhoitus, kutina, turvotus, rakkulat) havaitset, että palat auringossa nopeammin kuin normaalisti
- jos olet **menossa leikkaukseen** (kirurgiseen toimenpiteeseen) **tai sinut aiotaan nukuttaa**

Tämän valmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa dopingtestissä positiivisen tuloksen.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Ilmoita lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi voi vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon. Litiumia sisältäviä valmisteita ei tule käyttää Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen kanssa ilman tarkkaa lääkärin valvontaa.

Veriarvojesi seuranta voi olla tarpeen, jos käytät

- kaliumlisiä
- kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita
- kaliumia säästäviä lääkkeitä tai muita diureetteja (nesteenoistolääkkeitä)
- eräitä ulostuslääkkeitä
- kihtilääkkeitä
- D-vitamiinia hoidollisena lisänä
- rytmihäiriölääkkeitä
- diabeteslääkkeitä (suun kautta otettavia tabletteja tai insuliinia)

Läkärillesi on tärkeää tietää, jos käytät muita verenpainetta alentavia valmisteita, steroideja, syöpälääkkeitä, kipulääkkeitä tai tulehduskipulääkkeitä.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSin otto ruoan ja juoman kanssa

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.

Jos käytät alkoholia tämän lääkkeen kanssa, huimauksen tunne voi suurentua seisomaan noustessa, erityisesti noustessa seisomaan istumasta johtuen Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen sisältämästä hydroklooritiatsidista.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Lääkärisi tavallisesti neuvoo sinua lopettamaan Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen käyttämisen ennen kuin tulet raskaaksi tai välittömästi kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo sinua käyttämään jotain muuta lääkettä Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen asemesta. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään raskauden kolmannen kuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärillesi jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta ei suositella imettäville äideille. Lääkärisi voi valita sinulle toisen lääkityksen, jos haluat imettää, erityisesti silloin, kun lapsesi on vastasyntynyt tai syntyi keskosena.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tutkimuksia lääkevalmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Huimausta tai väsymystä saattaa kuitenkin satunnaisesti esiintyä verenpainetaudin hoidon aikana. Jos sinulla on tällaisia tuntemuksia, keskustele lääkärin kanssa ennen autolla-ajoa tai koneiden käyttöä.

Tärkeää tietoa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSin sisältämistä aineista

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sisältää laktoosia. Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi (kuten laktoosi-intoleranssi), keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. MITEN IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS OTETAAN

Ota Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäriiltäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma.

Annostus

Tavallinen Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-annos on yksi tai kaksi tablettia päivässä. Lääkäri määrää yleensä Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-tabletteja, jos aikaisemmin sinulle määrätty lääke ei laskenut verenpainettasi riittävästi. Lääkäri neuvoo, miten aiemmasta hoidosta siirrytään Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoitoon.

Lääkkeen ottaminen

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS otetaan **suun kautta**. Niele tabletit riittävän nestemäärän kanssa (esim. lasillinen vettä). Voit ottaa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-annoksen ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa. Pyri ottamaan päivittäinen annos suurin piirtein samaan aikaan päivästä. On tärkeää, että jatkat Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen ottamista kunnes lääkäri toisin määrää.

Suurin verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan yleensä 6-8 viikon kuluttua hoidon alkamisesta.

Jos otat enemmän Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat lääkettä vahingossa yliannoksen, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Lasten ei tule ottaa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta ei pidä antaa alle 18-vuotiaille lapsille. Jos lapsi nielee joitakin tabletteja, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat ottaa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen

Jos unohdat ottaa lääkkeen, ota seuraava päiväannos normaalisti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSkin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkut näistä vaikutuksista voivat olla vakavia ja vaatia lääketieteellistä hoitoa.

Allergisia ihoreaktioita (ihottumaa, nokkosihottumaa) sekä kasvojen, huulten ja/tai kielen paikallista turvotusta on havaittu harvoin irbesartaania saaneilla potilailla. Jos saat jonkin edellä mainituista oireista tai jos sinulla on hengenahdistusta, **keskeytä Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkäriin.**

Kliinisisä tutkimuksissa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteella hoidetuilla potilailla esiintyneitä haittavaikutuksia olivat:

Yleiset haittavaikutukset (esiintyy 1-10 potilaalla sadasta):

- pahoinvointi/oksentelu
- virtsaamishäiriöt
- väsymys
- huimaus (myös noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta)
- verikokeet saattavat osoittaa lihasten ja sydämen toimintaa mittaavan entsyymiarvon nousua (kreatiiniikinaasi) tai munuaisten toimintaa mittaavien aineiden arvojen nousua (veren ureatyyppi, kreatiniini).

Jos jokin näistä haittavaikutuksista aiheuttaa sinulle ongelmia, keskustele lääkärin kanssa.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (esiintyy 1-10 potilaalla tuhannesta):

- ripuli
- alhainen verenpaine
- pyörtyily
- sydämen sykkeen nopeutuminen
- kasvojen ja kaulan punoitus
- turvotus
- seksuaalitoimintojen häiriöt (ongelmia seksuaalisessa suorituskävyssä)
- verikokeet saattavat osoittaa veren kalium- ja natriumarvojen laskua.

Jos jokin näistä haittavaikutuksista aiheuttaa sinulle ongelmia, keskustele lääkärin kanssa.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSin markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset

Näiden vaikutusten esiintymistiheyttä ei tunneta. Näitä haittavaikutuksia ovat: päänsärky, korvien soiminen, yskä, makuaistin häiriöt, ruuansulatushäiriöt, lihas- ja nivelkipu, maksan toimintahäiriöt ja munuaisten toiminnan heikkeneminen, veren kaliumarvon nousu ja allergisia ihoreaktioita, kuten ihottuma, nokkosihottuma, kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turvotusta.

Kuten muillakin yhdistelmä lääkkeillä kumpaankaan yksittäiseen vaikuttavaan aineeseen liittyviä haittavaikutuksia ei voi sulkea pois.

Pelkkää irbesartaania saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset

Edellä lueteltujen haittavaikutusten lisäksi myös rintakipua on ilmoitettu.

Pelkkää hydroklooritiatsidia saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset

Ruokahalun menetys, mahan ärsytys, vatsan krampit, ummetus, keltatauti(ihon ja/tai silmien valkuaisten keltaisuus); haimatulehdus, jolle on ominaista vaikea ylävatsakipu, johon usein liittyy

pahoinvointia ja oksentelua; unihäiriöt, masennus, epätarkka näkö, valkosolujen puute, mikä voi aiheuttaa toistuvia tulehduksia ja kuumetta; verihiutaleiden määrän lasku (välttämättömiä verenhyytymiselle), punasolujen määrän lasku (anemia, jolle on ominaista väsymys, päänsäryt, hengästyminen liikkuaessa, huimaus ja kalpeus); munuaissairaus; keuhkovaivat mukaan lukien keuhkokuume ja nesteen kerääntyminen keuhkoihin; lisääntynyt ihon herkistyminen auringonvalolle; verisuonten tulehdus; ihosairaus, jolle on ominaista koko kehon ihon kuoriutuminen; ihon lupus erythematosus, joka todetaan ihottumasta kasvoissa, kaulassa ja päänahassa; allergiset reaktiot; heikkous ja lihaskrampit; muuttunut sydämen syke; verenpaineen lasku kehon asennon muutoksen jälkeen; sylkirauhasten turvotus; veren korkea sokeritaso; sokeria virtsassa; veren joidenkin rasvojen määrän nousu; veren korkea virtsahapon määrä, mikä voi aiheuttaa kihtiä.

Tiedetään, että hydroklooritiatsidin haittavaikutukset saattavat lisääntyä annoksen suurentuessa.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai **kokemasi haittavaikutus on vakava**, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS-VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä pakkauksessa ja läpipainoliuskassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat irbesartaani ja hydroklooritiatsidi. Yksi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletti sisältää 150 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, hypromelloosi, pitiidioksidi, magnesiumstearaatti, titaaniidioksidi, makrogoli 3000, punainen ja keltainen rautaoksidi, karnaubavaha.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat persikanvärisiä, kaksoiskuperia, soikeanmuotoisia ja niissä on toisella puolella sydän ja toisella puolella numero 2875.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat saatavilla läpipainopakkauksissa, joissa on 14, 28, 56, 84 tai 98 tablettia. Myös 56 x 1 yksittäispakatun tabletin läpipainopakkauksia on saatavilla sairaalakäyttöön.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Ranska

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Iso-Britannia

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Unkari

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Ranska

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB

Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV

Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA

Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD

Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH

Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.

Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA

PORTUGUESA, S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL

Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD

Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF

Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
irbesartaani/hydroklooritiatsidi

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty sinulle henkilökohtaisesti eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta
3. Miten Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS on kahden vaikuttavan aineen, irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin, yhdistelmävalmiste.

Irbesartaani kuuluu angiotensiini-II -reseptorin salpaajiin. Angiotensiini-II on elimistön oma aine, joka verisuonten reseptoreihin sitoutuessaan aiheuttaa verisuonten supistuksen. Tällöin verenpaine kohoaa. Irbesartaani estää angiotensiini-II:n sitoutumisen näihin reseptoreihin, jolloin verisuonet laajenevat ja verenpaine alenee.

Hydroklooritiatsidi kuuluu lääkeaineisiin (tiatsididiureetteihin), jotka lisäävät virtsaneritystä ja saavat siten aikaan verenpaineen laskun.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen kaksi vaikuttavaa ainetta yhdessä alentavat verenpainetta enemmän kuin kumpikaan yksinään.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS on tarkoitettu korkean verenpaineen hoitoon silloin, kun verenpaine ei pysy riittävästi hallinnassa pelkällä irbesartaani- tai hydroklooritiatsidihoidolla.

2. ENNEN KUIN OTAT IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS-VALMISTETTA

Älä käytä Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta

- jos olet **allerginen** (yliherkkä) irbesartaanille tai Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen jollekin muulle aineelle
- jos olet **allerginen** (yliherkkä) hydroklooritiatsidille tai sulfonamidiryhmän lääkkeille
- jos olet **vähintään kolmannella kuukaudella raskaana**. (Alkuraskauden aikana on parempi välttää Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen käyttämistä, ks. kohta Raskaus).
- jos sinulla on **vaikea maksa- tai munuaisvaiva**
- jos sinulla on **virtsaneritysongelmia**
- jos lääkäri on määrittänyt, että sinulla on **pysyvästi korkea veren kalsiumpitoisuus tai alhainen veren kaliumpitoisuus**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSia ei saa antaa lapsille tai nuorille (alle 18-vuotiaille).

Ole erityisen varovainen Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen suhteen

Kerro lääkärille, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- jos sinulla esiintyy **voimakasta oksentelua tai ripulia**
- jos sinulla on **munuaisvaivoja** tai **munuaissiirränäinen**
- jos sinulla on **sydänvaivoja**
- jos sinulla on **maksavaivoja**
- jos sinulla on **diabetes**
- jos sinulla on **punahukka** (tunnetaan myös nimellä lupus erythematosus, LED tai SLE)
- jos sinulla on **primäärinen aldosteronismi** (sairaustila, jossa aldosteronia erittyy liikaa ja natriumia imeytyy takaisin elimistöön, mikä vuorostaan kohottaa verenpainetta)

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään tässä vaiheessa (ks. kohta Raskaus).

Kerro lääkärillesi myös:

- jos sinulla on **vähäsuolainen ruokavalio**
- jos sinulla esiintyy **epänormaalia janon tunnetta, suun kuivumista, yleistä heikkouden tunnetta, uneliaisuutta, lihaskipua tai suonenvetoja, pahoinvointia, oksentelua tai epänormaalin nopea sydämen syke**, jotka saattavat olla oireita hydroklooritiatsidin (Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen sisältämä lääke) liian voimakkaasta vaikutuksesta
- jos huomaat lisääntyneen **herkistymisen auringonvalolle**, jonka oireena (kuten puhoitus, kutina, turvotus, rakkulat) havaitset, että palat auringossa nopeammin kuin normaalisti
- jos olet **menossa leikkaukseen** (kirurgiseen toimenpiteeseen) **tai sinut aiotaan nukuttaa**

Tämän valmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa dopingtestissä positiivisen tuloksen.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Ilmoita lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi voi vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon. Litiumia sisältäviä valmisteita ei tule käyttää Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen kanssa ilman tarkkaa lääkärin valvontaa.

Veriarvojesi seuranta voi olla tarpeen, jos käytät

- kaliumlisiä
- kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita
- kaliumia säästäviä lääkkeitä tai muita diureetteja (nesteenoistolääkkeitä)
- eräitä ulostuslääkkeitä
- kihtilääkkeitä
- D-vitamiinia hoidollisena lisänä
- rytmihäiriölääkkeitä
- diabeteslääkkeitä (suun kautta otettavia tabletteja tai insuliinia)

Läkärillesi on tärkeää tietää, jos käytät muita verenpainetta alentavia valmisteita, steroideja, syöpälääkkeitä, kipulääkkeitä tai tulehduskipulääkkeitä.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSin otto ruoan ja juoman kanssa

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.

Jos käytät alkoholia tämän lääkkeen kanssa, huimauksen tunne voi suurentua seisomaan noustessa, erityisesti noustessa seisomaan istumasta johtuen Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen sisältämästä hydroklooritiatsidista.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Lääkärisi tavallisesti neuvoo sinua lopettamaan Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen käyttämisen ennen kuin tulet raskaaksi tai välittömästi kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo sinua käyttämään jotain muuta lääkettä Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen asemesta. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään raskauden kolmannen kuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärillesi jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta ei suositella imettäville äideille. Lääkärisi voi valita sinulle toisen lääkityksen, jos haluat imettää, erityisesti silloin, kun lapsesi on vastasyntynyt tai syntyi keskosena.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tutkimuksia lääkevalmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Huimausta tai väsymystä saattaa kuitenkin satunnaisesti esiintyä verenpainetaudin hoidon aikana. Jos sinulla on tällaisia tuntemuksia, keskustele lääkärin kanssa ennen autolla-ajoa tai koneiden käyttöä.

Tärkeää tietoa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSin sisältämistä aineista

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sisältää laktoosia. Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi (kuten laktoosi-intoleranssi), keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. MITEN IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS OTETAAN

Ota Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäriiltäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma.

Annostus

Tavallinen Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-annos on yksi tabletti päivässä. Lääkäri määrää yleensä Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-tabletteja, jos aikaisemmin sinulle määrätty lääke ei laskenut verenpainettasi riittävästi. Lääkäri neuvoo, miten aiemmasta hoidosta siirrytään Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoitoon.

Lääkkeen ottaminen

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS otetaan **suun kautta**. Niele tabletit riittävän nestemäärän kanssa (esim. lasillinen vettä). Voit ottaa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-annoksen ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa. Pyri ottamaan päivittäinen annos suurin piirtein samaan aikaan päivästä. On tärkeää, että jatkat Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen ottamista kunnes lääkäri toisin määrää.

Suurin verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan yleensä 6-8 viikon kuluttua hoidon alkamisesta.

Jos otat enemmän Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat lääkettä vahingossa yliannoksen, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Lasten ei tule ottaa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta ei pidä antaa alle 18-vuotiaille lapsille. Jos lapsi nielee joitakin tabletteja, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat ottaa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen

Jos unohdat ottaa lääkkeen, ota seuraava päiväannos normaalisti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSkin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkut näistä vaikutuksista voivat olla vakavia ja vaatia lääketieteellistä hoitoa.

Allergisia ihoreaktioita (ihottumaa, nokkosihottumaa) sekä kasvojen, huulten ja/tai kielen paikallista turvotusta on havaittu harvoin irbesartaania saaneilla potilailla. Jos saat jonkin edellä mainituista oireista tai jos sinulla on hengenahdistusta, **keskeytä Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkäriin.**

Kliinisissä tutkimuksissa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteella hoidetuilla potilailla esiintyneitä haittavaikutuksia olivat:

Yleiset haittavaikutukset (esiintyy 1-10 potilaalla sadasta):

- pahoinvointi/oksentelu
- virtsaamishäiriöt
- väsymys
- huimaus (myös noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta)
- verikokeet saattavat osoittaa lihasten ja sydämen toimintaa mittaavan entsyymiarvon nousua (kreatiiniikinaasi) tai munuaisten toimintaa mittaavien aineiden arvojen nousua (veren ureatyyppi, kreatiniini).

Jos jokin näistä haittavaikutuksista aiheuttaa sinulle ongelmia, keskustele lääkärin kanssa.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (esiintyy 1-10 potilaalla tuhannesta):

- ripuli
- alhainen verenpaine
- pyörtyily
- sydämen sykkeen nopeutuminen
- kasvojen ja kaulan punoitus
- turvotus
- seksuaalitoimintojen häiriöt (ongelmia seksuaalisessa suorituskäytössä)
- verikokeet saattavat osoittaa veren kalium- ja natriumarvojen laskua.

Jos jokin näistä haittavaikutuksista aiheuttaa sinulle ongelmia, keskustele lääkärin kanssa.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSin markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset

Näiden vaikutusten esiintymistiheyttä ei tunneta. Näitä haittavaikutuksia ovat: päänsärky, korvien soiminen, yskä, makuaistin häiriöt, ruuansulatushäiriöt, lihas- ja nivelkipu, maksan toimintahäiriöt ja munuaisten toiminnan heikkeneminen, veren kaliumarvon nousu ja allergisia ihoreaktioita, kuten ihottuma, nokkosihottuma, kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turvotusta.

Kuten muillakin yhdistelmä lääkkeillä kumpaankaan yksittäiseen vaikuttavaan aineeseen liittyviä haittavaikutuksia ei voi sulkea pois.

Pelkkää irbesartaania saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset

Edellä lueteltujen haittavaikutusten lisäksi myös rintakipua on ilmoitettu.

Pelkkää hydroklooritiatsidia saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset

Ruokahalun menetys, mahan ärsytys, vatsan krampit, ummetus, keltatauti(ihon ja/tai silmien valkuaisten keltaisuus); haimatulehdus, jolle on ominaista vaikea ylävatsakipu, johon usein liittyy

pahoinvointia ja oksentelua; unihäiriöt, masennus, epätarkka näkö, valkosolujen puute, mikä voi aiheuttaa toistuvia tulehduksia ja kuumetta; verihiutaleiden määrän lasku (välttämättömiä verenhyytymiselle), punasolujen määrän lasku (anemia, jolle on ominaista väsymys, päänsäryt, hengästyminen liikkeessa, huimaus ja kalpeus); munuaissairaus; keuhkovaivat mukaan lukien keuhkokuume ja nesteen kerääntyminen keuhkoihin; lisääntynyt ihon herkistyminen auringonvalolle; verisuonten tulehdus; ihosairaus, jolle on ominaista koko kehon ihon kuoriutuminen; ihon lupus erythematosus, joka todetaan ihottumasta kasvoissa, kaulassa ja päänahassa; allergiset reaktiot; heikkous ja lihaskrampit; muuttunut sydämen syke; verenpaineen lasku kehon asennon muutoksen jälkeen; sylkirauhasten turvotus; veren korkea sokeritaso; sokeria virtsassa; veren joidenkin rasvojen määrän nousu; veren korkea virtsahapon määrä, mikä voi aiheuttaa kihtiä.

Tiedetään, että hydroklooritiatsidin haittavaikutukset saattavat lisääntyä annoksen suurentuessa.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai **kokemasi haittavaikutus on vakava**, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS-VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä pakkauksessa ja läpipainoliuskassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat irbesartaani ja hydroklooritiatsidi. Yksi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletti sisältää 300 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, hypromelloosi, pitiidioksidi, magnesiumstearaatti, titaaniidioksidi, makrogoli 3000, punainen ja keltainen rautaoksidi, karnaubavaha.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat persikanvärisiä, kaksoiskuperia, soikeanmuotoisia ja niissä on toisella puolella sydän ja toisella puolella numero 2876.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat saatavilla läpipainopakkauksissa, joissa on 14, 28, 56, 84 tai 98 tablettia. Myös 56 x 1 yksittäispakatun tabletin läpipainopakkauksia on saatavilla sairaalakäyttöön.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Ranska

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Iso-Britannia

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Unkari

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Ranska

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB

Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV

Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA

Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD

Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH

Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.

Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA

PORTUGUESA, S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL

Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD

Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF

Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit
irbesartaani/hydroklooritiatsidi

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty sinulle henkilökohtaisesti eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta
3. Miten Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS on kahden vaikuttavan aineen, irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin, yhdistelmävalmiste.

Irbesartaani kuuluu angiotensiini-II -reseptorin salpaajiin. Angiotensiini-II on elimistön oma aine, joka verisuonten reseptoreihin sitoutuessaan aiheuttaa verisuonten supistuksen. Tällöin verenpaine kohoaa. Irbesartaani estää angiotensiini-II:n sitoutumisen näihin reseptoreihin, jolloin verisuonet laajenevat ja verenpaine alenee.

Hydroklooritiatsidi kuuluu lääkeaineisiin (tiatsididiureetteihin), jotka lisäävät virtsaneritystä ja saavat siten aikaan verenpaineen laskun.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen kaksi vaikuttavaa ainetta yhdessä alentavat verenpainetta enemmän kuin kumpikaan yksinään.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS on tarkoitettu korkean verenpaineen hoitoon silloin, kun verenpaine ei pysy riittävästi hallinnassa pelkällä irbesartaani- tai hydroklooritiatsidihoidolla.

2. ENNEN KUIN OTAT IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS-VALMISTETTA

Älä käytä Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta

- jos olet **allerginen** (yliherkkä) irbesartaanille tai Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen jollekin muulle aineelle
- jos olet **allerginen** (yliherkkä) hydroklooritiatsidille tai sulfonamidiryhmän lääkkeille
- jos olet **vähintään kolmannella kuukaudella raskaana**. (Alkuraskauden aikana on parempi välttää Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen käyttämistä, ks. kohta Raskaus).
- jos sinulla on **vaikkea maksa- tai munuaisvaiva**
- jos sinulla on **virtsaneritysongelmia**
- jos lääkäri on määrittänyt, että sinulla on **pysyvästi korkea veren kalsiumpitoisuus tai alhainen veren kaliumpitoisuus**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSia ei saa antaa lapsille tai nuorille (alle 18-vuotiaille).

Ole erityisen varovainen Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen suhteen

Kerro lääkärille, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- jos sinulla esiintyy **voimakasta oksentelua tai ripulia**
- jos sinulla on **munuaisvaivoja** tai **munuaissiirränäinen**
- jos sinulla on **sydänvaivoja**
- jos sinulla on **maksavaivoja**
- jos sinulla on **diabetes**
- jos sinulla on **punahukka** (tunnetaan myös nimellä lupus erythematosus, LED tai SLE)
- jos sinulla on **primäärinen aldosteronismi** (sairaustila, jossa aldosteronia erittyy liikaa ja natriumia imeytyy takaisin elimistöön, mikä vuorostaan kohottaa verenpainetta)

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään tässä vaiheessa (ks. kohta Raskaus).

Kerro lääkärillesi myös:

- jos sinulla on **vähäsuolainen ruokavalio**
- jos sinulla esiintyy **epänormaalia janon tunnetta, suun kuivumista, yleistä heikkouden tunnetta, uneliaisuutta, lihaskipua tai suonenvetoja, pahoinvointia, oksentelua tai epänormaalin nopea sydämen syke**, jotka saattavat olla oireita hydroklooritiatsidin (Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen sisältämä lääke) liian voimakkaasta vaikutuksesta
- jos huomaat lisääntyneen **herkistymisen auringonvalolle**, jonka oireena (kuten puhoitus, kutina, turvotus, rakkulat) havaitset, että palat auringossa nopeammin kuin normaalisti
- jos olet **menossa leikkaukseen** (kirurgiseen toimenpiteeseen) **tai sinut aiotaan nukuttaa**

Tämän valmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa dopingtestissä positiivisen tuloksen.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Ilmoita lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi voi vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon. Litiumia sisältäviä valmisteita ei tule käyttää Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen kanssa ilman tarkkaa lääkärin valvontaa.

Veriarvojesi seuranta voi olla tarpeen, jos käytät

- kaliumlisiä
- kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita
- kaliumia säästäviä lääkkeitä tai muita diureetteja (nesteenoistolääkkeitä)
- eräitä ulostuslääkkeitä
- kihtilääkkeitä
- D-vitamiinia hoidollisena lisänä
- rytmihäiriölääkkeitä
- diabeteslääkkeitä (suun kautta otettavia tabletteja tai insuliinia)

Läkärillesi on tärkeää tietää, jos käytät muita verenpainetta alentavia valmisteita, steroideja, syöpälääkkeitä, kipulääkkeitä tai tulehduskipulääkkeitä.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSin otto ruoan ja juoman kanssa

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.

Jos käytät alkoholia tämän lääkkeen kanssa, huimauksen tunne voi suurentua seisomaan noustessa, erityisesti noustessa seisomaan istumasta johtuen Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen sisältämästä hydroklooritiatsidista.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Lääkärisi tavallisesti neuvoo sinua lopettamaan Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen käyttämisen ennen kuin tulet raskaaksi tai välittömästi kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo sinua käyttämään jotain muuta lääkettä Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen asemesta. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään raskauden kolmannen kuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärillesi jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta ei suositella imettäville äideille. Lääkärisi voi valita sinulle toisen lääkityksen, jos haluat imettää, erityisesti silloin, kun lapsesi on vastasyntynyt tai syntyi keskosena.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tutkimuksia lääkevalmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Huimausta tai väsymystä saattaa kuitenkin satunnaisesti esiintyä verenpainetaudin hoidon aikana. Jos sinulla on tällaisia tuntemuksia, keskustele lääkärin kanssa ennen autolla-ajoa tai koneiden käyttöä.

Tärkeää tietoa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSin sisältämistä aineista

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sisältää laktoosia. Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi (kuten laktoosi-intoleranssi), keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. MITEN IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS OTETAAN

Ota Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäriiltäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma.

Annostus

Tavallinen Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-annos on yksi tabletti päivässä. Lääkäri määrää yleensä Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-tabletteja, jos aikaisemmin sinulle määrätty lääke ei laskenut verenpainettasi riittävästi. Lääkäri neuvoo, miten aiemmasta hoidosta siirrytään Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-hoitoon.

Lääkkeen ottaminen

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS otetaan **suun kautta**. Niele tabletit riittävän nestemäärän kanssa (esim. lasillinen vettä). Voit ottaa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-annoksen ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa. Pyri ottamaan päivittäinen annos suurin piirtein samaan aikaan päivästä. On tärkeää, että jatkat Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen ottamista kunnes lääkäri toisin määrää.

Suurin verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan yleensä 6-8 viikon kuluttua hoidon alkamisesta.

Jos otat enemmän Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat lääkettä vahingossa yliannoksen, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Lasten ei tule ottaa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmistetta ei pidä antaa alle 18-vuotiaille lapsille. Jos lapsi nielee joitakin tabletteja, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat ottaa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen

Jos unohdat ottaa lääkkeen, ota seuraava päiväannos normaalisti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSkin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkut näistä vaikutuksista voivat olla vakavia ja vaatia lääketieteellistä hoitoa.

Allergisia ihoreaktioita (ihottumaa, nokkosihottumaa) sekä kasvojen, huulten ja/tai kielen paikallista turvotusta on havaittu harvoin irbesartaania saaneilla potilailla. Jos saat jonkin edellä mainituista oireista tai jos sinulla on hengenahdistusta, **keskeytä Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkäriin.**

Kliinisissä tutkimuksissa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-valmisteella hoidetuilla potilailla esiintyneitä haittavaikutuksia olivat:

Yleiset haittavaikutukset (esiintyy 1-10 potilaalla sadasta):

- pahoinvointi/oksentelu
- virtsaamishäiriöt
- väsymys
- huimaus (myös noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta)
- verikokeet saattavat osoittaa lihasten ja sydämen toimintaa mittaavan entsyymiarvon nousua (kreatiiniikinaasi) tai munuaisten toimintaa mittaavien aineiden arvojen nousua (veren ureatyyppi, kreatiniini).

Jos jokin näistä haittavaikutuksista aiheuttaa sinulle ongelmia, keskustele lääkärin kanssa.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (esiintyy 1-10 potilaalla tuhannesta):

- ripuli
- alhainen verenpaine
- pyörtyily
- sydämen sykkeen nopeutuminen
- kasvojen ja kaulan punoitus
- turvotus
- seksuaalitoimintojen häiriöt (ongelmia seksuaalisessa suorituskäytössä)
- verikokeet saattavat osoittaa veren kalium- ja natriumarvojen laskua.

Jos jokin näistä haittavaikutuksista aiheuttaa sinulle ongelmia, keskustele lääkärin kanssa.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSin markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset

Näiden vaikutusten esiintymistiheyttä ei tunneta. Näitä haittavaikutuksia ovat: päänsärky, korvien soiminen, yskä, makuaistin häiriöt, ruuansulatushäiriöt, lihas- ja nivelkipu, maksan toimintahäiriöt ja munuaisten toiminnan heikkeneminen, veren kaliumarvon nousu ja allergisia ihoreaktioita, kuten ihottuma, nokkosihottuma, kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turvotusta.

Kuten muillakin yhdistelmä lääkkeillä kumpaankaan yksittäiseen vaikuttavaan aineeseen liittyviä haittavaikutuksia ei voi sulkea pois.

Pelkkää irbesartaania saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset

Edellä lueteltujen haittavaikutusten lisäksi myös rintakipua on ilmoitettu.

Pelkkää hydroklooritiatsidia saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset

Ruokahalun menetys, mahan ärsytys, vatsan krampit, ummetus, keltatauti(ihon ja/tai silmien valkuaisten keltaisuus); haimatulehdus, jolle on ominaista vaikea ylävatsakipu, johon usein liittyy

pahoinvointia ja oksentelua; unihäiriöt, masennus, epätarkka näkö, valkosolujen puute, mikä voi aiheuttaa toistuvia tulehduksia ja kuumetta; verihiutaleiden määrän lasku (välttämättömiä verenhyytymiselle), punasolujen määrän lasku (anemia, jolle on ominaista väsymys, päänsäryt, hengästyminen liikkuaessa, huimaus ja kalpeus); munuaissairaus; keuhkovaivat mukaan lukien keuhkokuume ja nesteen kerääntyminen keuhkoihin; lisääntynyt ihon herkistyminen auringonvalolle; verisuonten tulehdus; ihosairaus, jolle on ominaista koko kehon ihon kuoriutuminen; ihon lupus erythematosus, joka todetaan ihottumasta kasvoissa, kaulassa ja päänahassa; allergiset reaktiot; heikkous ja lihaskrampit; muuttunut sydämen syke; verenpaineen lasku kehon asennon muutoksen jälkeen; sylkirauhasten turvotus; veren korkea sokeritaso; sokeria virtsassa; veren joidenkin rasvojen määrän nousu; veren korkea virtsahapon määrä, mikä voi aiheuttaa kihtiä.

Tiedetään, että hydroklooritiatsidin haittavaikutukset saattavat lisääntyä annoksen suurentuessa.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai **kokemasi haittavaikutus on vakava**, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS-VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä pakkauksessa ja läpipainoliuskassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat irbesartaani ja hydroklooritiatsidi. Yksi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg tabletti sisältää 300 mg irbesartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, hypromelloosi, pitiidioksidi, magnesiumstearaatti, titaanidioksidi, makrogoli 3350, punainen, keltainen ja musta rautaoksidi, esigelatinoitu tärkkelys, karnaubavaha.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, kaksoiskuperia, soikeanmuotoisia ja niissä on toisella puolella sydän ja toisella puolella numero 2788.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat saatavilla läpipainopakkauksissa, joissa on 14, 28, 56, 84 tai 98 tablettia. Myös 56 x 1 yksittäispakatun tabletin läpipainopakkauksia on saatavilla sairaalakäyttöön.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Ranska

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Iso-Britannia

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Unkari

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Ranska

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB

Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV

Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA

Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD

Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH

Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.

Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA

PORTUGUESA, S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL

Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD

Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF

Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa