

BILAGA I
PRODUKTRESUME

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDELETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 150 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne:

Varje tablett innehåller 26,65 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Persikofärgad, bikonvex, oval, med ett hjärta inpräglad på ena sidan och nummer 2975 ingraverat på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kan tas en gång dagligen, med eller utan föda.

Dostitrering med de enskilda komponenterna (dvs irbesartan och hydroklortiazid) kan rekommenderas.

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

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

Doser högre än 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid en gång dagligen kan ej rekommenderas.

Vid behov, kan Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ges tillsammans med ett annat blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.5).

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

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

Äldre patienter: ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter.

Pediatrika patienter: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS rekommenderas inte till barn och ungdomar beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne (se avsnitt 6.1), eller mot andra sulfonamiderivat (hydroklortiazid är ett sulfonamiderivat läkemedel)
- Gravitet i andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- Svår njursufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min)
- Refraktär hypokalemi, hyperkalcemi
- Svår leverinsufficiens, biliär cirros och gallstas

4.4 Varningar och försiktighet

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

Njurartärstenos - Renovaskulär hypertoni: det finns en ökad risk för allvarlig hypotension och njurinsufficiens, när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en enda fungerande njure, behandlas med ACE-hämmare eller angiotensin-II receptor antagonister. Även om detta inte är dokumenterat med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, bör en liknande effekt förutses.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation: när Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS användes till patienter med nedsatt njurfunktion, rekommenderas periodisk kontroll av serumkalium-, serumkreatinin- och serumurinsyranivåerna. Det finns ingen erfarenhet av behandling med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS hos patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bör inte användas på patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3). Tiaziddiuretika-associerad azotemi kan inträffa hos patienter med försämrad njurfunktion. Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion vilkas kreatininclearance är ≥ 30 ml/min. Emellertid bör denna kombinationstablett ges med försiktighet till patienter med mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance ≥ 30 ml/min men < 60 ml/min).

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

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

Primär aldosteronism: patienter med primär aldosteronism svarar i allmänhet inte på blodtryckssänkande läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensinsystemet. Därför rekommenderas inte användning av Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Metabola och endokrina effekter: tiazidterapi kan försämra glukostoleransen. Hos diabetiker kan därför dosjustering behöva göras av insulin eller perorala antidiabetika. Latent diabetes mellitus kan kliniskt manifesteras under tiazidbehandling.

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

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

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

Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan orsaka vätske- eller elektrolytförändringar (hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varningstecken på vätske- eller elektrolytförändringar är muntorrhet, törst, svaghet, slöhet, sömnhet, rastlöshet, muskelsmärta eller -kramper, muskeltrötthet, hypotension, oliguri, takykardi och gastrointestinala störningar såsom illamående eller kräkningar. Även om hypokalemi kan utvecklas genom användning av tiaziddiuretika, så kan samtidig behandling med irbesartan reducera diuretikainducerad hypokalemi.

Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirros, patienter med påskyndad diures, patienter som oralt intager en inadekvat mängd elektrolyter och hos patienter som får samtidig behandling med kortikosterioder eller ACTH. Däremot, beroende på irbesartan-komponenten i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, skulle hyperkalemi kunna uppkomma, särskilt vid njurinsufficiens och/eller hjärtsvikt och diabetes mellitus. Lämplig kontroll av serum-kalium hos riskpatienter rekommenderas. Kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel bör användas med försiktighet tillsammans med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (se avsnitt 4.5).

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

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

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

Litium: kombinationen av litium och Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Anti-dopingtest: innehållet av hydroklortiazid i detta läkemedel kan ge ett positivt analysresultat vid doping-test.

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

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

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

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

Graviditet: behandling med Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs) bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med AIIRAs anses nödvändig, bör patienter som planerar

graviditet, erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Laktos: detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

Läkemedel som påverkar kalium: den kaliumutarmande effekten av hydroklortiazid är försvagad genom den kaliumsparande effekten av irbesartan. Denna effekt av hydroklortiazid på serumkalium skulle emellertid kunna förväntas att bli förstärkt av andra läkemedel som förknippats med kaliumförluster och hypokalemi (som t ex andra kalium-diuretika, laxermedel, amfotericin, karbenoxolon, G penicillin-natrium). Erfarenheter av användning av andra läkemedel, som motverkar renin-angiotensinsystemet, har dock visat att samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, saltersättningsmedel som innehåller kalium eller andra läkemedel, som kan höja serumkaliumnivåerna (t ex heparinnatrium), kan medföra öknings i serumkalium-koncentrationen. Adekvat monitorering av serumkalium rekommenderas hos riskpatienter (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som påverkas av serumkaliumförändringar: periodisk kontroll av serumkaliumnivåerna rekommenderas när Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ges med läkemedel som påverkas negativt av störningar i serumkaliumnivåerna (t ex digitalisglykosider, antiarytmika).

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

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

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

Övrig information om interaktioner med hydroklortiazid: vid samtidig administrering kan följande läkemedel interagera med tiaziddiuretika:

Alkohol: förstärkning av ortostatisk hypotension kan inträffa;

Antidiabetika (oral läkemedel och insuliner): dosjustering av det antidiabetiska läkemedlet kan krävas (se avsnitt 4.4);

Kolestyramin och kolestipol resiner: absorptionen av hydroklortiazid försämras i närvaro av anjonbytare;

Kortikosteroider, ACTH: elektrolyt-utarmning, särskilt hypokalemi, kan förstärkas;

Digitalis glykosider: tiazid-inducerad hypokalemi eller hypomagnesemi befrämjar uppkomsten av digitalis-inducerade hjärt-arytmier (se avsnitt 4.4).

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

Pressorsubstanter (t ex noradrenalin): effekten av pressor-aminer kan minska, men inte i sådan utsträckning att användning av dessa uteslutes;

Icke-depolariserande muskelavslappnande medel (t ex tubokurarin): effekten av icke-depolariserande muskelavslappnande medel kan förstärkas av hydroklortiazid;

Medel mot gikt: dosjusteringar av läkemedel mot gikt kan bli nödvändiga då hydroklortiazid kan höja urinsyranivåerna i serum. Dosökning av probenecid eller sulfinpyrazon kan bli nödvändig; samtidigt intag av tiazid-diuretika kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol;

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

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

4.6 Graviditet och amning

Graviditet:

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

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

Det är känt att behandling med AIIRAs under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3).

Om exponering för AIIRAs förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

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

Tiazider passerar placentabarriären och återfinns i blod i navelsträng. De kan orsaka minskad placentagenomblödning, elektrolyt-rubbningar hos fostret och möjligen andra reaktioner som har inträffat hos vuxna. Fall av neonatal trombocytopeni, eller gulsot hos fostret eller det nyfödda barnet har rapporterats vid tiazid-terapi till modern. Då Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS innehåller hydroklortiazid rekommenderas det inte under första trimestern av graviditeten. Byte till lämplig alternativ behandling bör genomföras före en planerad graviditet.

Amning:

Eftersom ingen information angående användning av Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS under amning finns, rekommenderas inte Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Kombinationen irbesartan/hydroklortiazid:

Tabell 1 visar biverkningar som sågs i spontanrapportering och i placebokontrollerade studier, där 898 hypertonipatienter behandlades med olika doser (intervall: 37,5 mg/6,25 mg till 300 mg/25 mg irbesartan/hydroklortiazid).

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

Tabell 1: Biverkningar i placebokontrollerade studier och spontana rapporter*

<i>Undersökningar:</i>	Vanliga:	ökning av s-urea (BUN), kreatinin och kreatinkinas
	Mindre vanliga:	minskat serumkalium och natrium
<i>Hjärtat:</i>	Mindre vanliga:	synkope, hypotoni, takykardi, ödem
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	Vanliga:	yrsel
	Mindre vanliga:	ortostatisk yrsel
	Ingen känd frekvens:	huvudvärk
<i>Öron och balansorgan:</i>	Ingen känd frekvens:	tinnitus
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:</i>	Ingen känd frekvens:	hosta
<i>Magtarmkanalen:</i>	Vanliga:	illamående/kräkningar
	Mindre vanliga:	diarré
	Ingen känd frekvens:	dyspepsi, dysgeusi

	frekvens:	
<i>Njurar och urinvägar:</i>	Vanliga:	förändrad miktion
	Ingen känd frekvens:	nedsatt njurfunktion, inklusive enstaka fall av njursvikt hos riskpatienter (se avsnitt 4.4)
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>	Mindre vanliga:	svullnad av extremiteter
	Ingen känd frekvens:	artralgi, myalgi
<i>Metabolism och nutrition:</i>	Ingen känd frekvens:	hyperkalemi
<i>Blodkärl:</i>	Mindre vanliga:	rodnad
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Vanliga:	trötthet
<i>Immunsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	fall av överkänslighetsreaktioner såsom angioödem, hudutslag och urtikaria
<i>Lever och gallvägar:</i>	Ingen känd frekvens:	hepatit, störd leverfunktion
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel:</i>	Mindre vanliga:	sexuell dysfunktion, förändring av libido
* Frekvensen av biverkningar som inkommit genom spontana rapporter beskrivs som "ingen känd frekvens"		

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

Tabell 2: Biverkningar rapporterade vid användning av **irbesartan** i monoterapi

<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Mindre vanliga	bröstsmärtor
---	----------------	--------------

Tabell 3: Biverkningar (oavsett orsakssamband med läkemedlet) rapporterade vid användning av **hydroklortiazid** i monoterapi

<i>Undersökningar:</i>	Ingen känd frekvens:	elektrolytrubbningar (inklusive hypokalemi och hyponatremi, se avsnitt 4.4), hyperurikemi, glukosuri, hyperglukemi, ökade kolesterol- och triglyceridnivåer
<i>Hjärtat:</i>	Ingen känd frekvens:	hjärtarytmier
<i>Blodet och lymfsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	aplastisk anemi, benmärgsdepression, neutropeni/agranulocytos, hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	vertigo, parestesier, yrsel, rastlöshet
<i>Ögon:</i>	Ingen känd frekvens:	övergående dimsyn, xantopsi
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:</i>	Ingen känd frekvens:	andningspåverkan (inkluderande pneumoni och lungödem)
<i>Magtarmkanalen:</i>	Ingen känd frekvens:	pankreatit, anorexi, diarré, obstipation, magbesvär, sialoadenit, aptitförlust
<i>Njurar och urinvägar:</i>	Ingen känd frekvens:	interstitiell nefrit, njursvikt
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	Ingen känd frekvens:	anafylaktiska reaktioner, toxisk epidermal nekrolys, nekrotiserande angit (vaskulit, kutan vaskulit), kutan lupus erythematosus-liknande hudreaktioner, reaktivering av kutan lupus erythematosus,

		fotosensitivitetsreaktioner, hudutslag, urtikaria
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>	Ingen känd frekvens:	svaghet, muskelkramper
<i>Blodkärl:</i>	Ingen känd frekvens:	postural hypotension
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Ingen känd frekvens:	feber
<i>Lever och gallvägar:</i>	Ingen känd frekvens:	gulsot (intrahepatisk gallstas)
<i>Psykiska störningar:</i>	Ingen känd frekvens:	depression, sömnstörningar

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

4.9 Överdosering

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin-II receptor antagonist, kombination

ATC-kod: C09DA04.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Det huvudsakliga syftet med denna studie var att jämföra andelen patienter vars SeDBP var kontrollerat (SeDBP $<$ 90 mmHg) efter 5 veckors behandling. Fyrtiosju procent (47,2%) av patienterna som fick kombinationsbehandling nådde dalvärde SeDBP $<$ 90 mmHg jämfört med 33,2% av patienterna som fick irbesartan ($p = 0,0005$). Blodtrycket vid baslinjen var i genomsnitt cirka 172/113 mmHg i vardera behandlingsgrupp och sänkningarna i SeSBP/SeDBP efter 5 veckor var 30,8/24,0 mmHg och 21,1/19,3 mmHg för irbesartan/hydroklortiazid respektive irbesartan ($p < 0,0001$).

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

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

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

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

Irbesartan och dess metaboliter elimineras både via gallan och urinen. Efter antingen oral eller intravenös administrering av ^{14}C -irbesartan återfinns cirka 20% av radioaktiviteten i urinen och resterande del i feces. Mindre än 2% av dosen utsöndras som oförändrat irbesartan i urinen. Hydroklortiazid metaboliseras ej men utsöndras snabbt genom njurarna. Minst 61% av oral dos elimineras oförändrad inom 24 timmar. Hydroklortiazid passerar placenta-, men ej blodhjärnbarriären, och utsöndras i bröstmjölke.

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Irbesartan/hydroklortiazid: den potentiella toxiciteten av irbesartan/hydroklortiazid kombinationen efter oral administrering utvärderades hos råttor och macaque-apor i studier på upp till 6 månader. Inga toxikologiska fynd av betydelse för terapeutisk användning hos människor sågs. Följande förändringar, observerade hos råttor och macaque-apor, som fick irbesartan/hydroklortiazid i kombinationen 10/10 och 90/90 mg/kg/dag, sågs också med ett av de två läkemedlen enbart och/eller var sekundära till minskningen i blodtryck (inga signifikanta toxikologiska interaktioner observerades):

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

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

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

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

Irbesartan: inga tecken på systemtoxicitet eller onormal toxicitet på målorgan förelåg vid kliniskt relevanta doser. I icke-kliniska säkerhetsstudier orsakade höga doser av irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos råttor och ≥ 100 mg/kg/dag hos macaque-apor) en sänkning av laboratorievärden för röda blodkroppar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit). Hos råttor och macaque-apor inducerade irbesartan i mycket höga doser (≥ 500 mg/kg/dag) degenerativa förändringar i njurarna (såsom

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

Det fanns inga tecken på mutagenicitet, klastogenicitet eller karcinogenicitet.

Djurstudier med irbesartan visade på råttfoster övergående toxiska effekter (förstorat njurbäcken, hydrouretär eller subkutan ödem), som försvann efter födseln. Hos kaniner observerades abort eller tidig resorption vid doser, som hos modern orsakade signifikant toxicitet inklusive död. Inga teratogena effekter sågs hos råttor eller kanin.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Vattenhaltig kolloidal kiseldioxid
Pregelatiniserad majsstärkelse
Röd och gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej tillämpligt.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartonger med 14 tabletter; 1 blisterkarta med 14 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 28 tabletter; 2 blisterkartor med 14 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 56 tabletter; 4 blisterkartor med 14 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 98 tabletter; 7 blisterkartor med 14 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 56 x 1 tabletter; 7 blisterkartor med vardera 8 x 1 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie perforerad endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/369/001-005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 19 januari 2007
Datum för senaste förnyelse:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida <http://www.emea.europa.eu/>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDELETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 300 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne:

Varje tablett innehåller 65,8 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Persikofärgad, bikonvex, oval, med ett hjärta inpräglad på ena sidan och nummer 2976 ingraverat på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kan tas en gång dagligen, med eller utan föda.

Dostitrering med de enskilda komponenterna (dvs irbesartan och hydroklortiazid) kan rekommenderas.

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

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

Doser högre än 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid en gång dagligen kan ej rekommenderas.

Vid behov, kan Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ges tillsammans med ett annat blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.5).

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

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

Äldre patienter: ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter.

Pediatrika patienter: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS rekommenderas inte till barn och ungdomar beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne (se avsnitt 6.1), eller mot andra sulfonamidderivat (hydroklortiazid är ett sulfonamidderivat läkemedel)
- Gravitet i andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- Svår njursufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min)
- Refraktär hypokalemi, hyperkalcemi
- Svår leverinsufficiens, biliär cirros och gallstas

4.4 Varningar och försiktighet

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

Njurartärstenos - Renovaskulär hypertoni: det finns en ökad risk för allvarlig hypotension och njurinsufficiens, när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en enda fungerande njure, behandlas med ACE-hämmare eller angiotensin-II receptor antagonister. Även om detta inte är dokumenterat med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, bör en liknande effekt förutses.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation: när Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS användes till patienter med nedsatt njurfunktion, rekommenderas periodisk kontroll av serumkalium-, serumkreatinin- och serumurinsyranivåerna. Det finns ingen erfarenhet av behandling med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS hos patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bör inte användas på patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3). Tiaziddiuretika-associerad azotemi kan inträffa hos patienter med försämrad njurfunktion. Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion vilkas kreatininclearance är ≥ 30 ml/min. Emellertid bör denna kombinationstablett ges med försiktighet till patienter med mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance ≥ 30 ml/min men < 60 ml/min).

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

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

Primär aldosteronism: patienter med primär aldosteronism svarar i allmänhet inte på blodtryckssänkande läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensinsystemet. Därför rekommenderas inte användning av Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Metabola och endokrina effekter: tiazidterapi kan försämra glukostoleransen. Hos diabetiker kan därför dosjustering behöva göras av insulin eller perorala antidiabetika. Latent diabetes mellitus kan kliniskt manifesteras under tiazidbehandling.

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

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

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

Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan orsaka vätske- eller elektrolytförändringar (hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varningstecken på vätske- eller elektrolytförändringar är muntorrhet, törst, svaghet, slöhet, sömnhet, rastlöshet, muskelsmärta eller -kramper, muskeltrötthet, hypotension, oliguri, takykardi och gastrointestinala störningar såsom illamående eller kräkningar. Även om hypokalemi kan utvecklas genom användning av tiaziddiuretika, så kan samtidig behandling med irbesartan reducera diuretikainducerad hypokalemi.

Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirros, patienter med påskyndad diures, patienter som oralt intager en inadekvat mängd elektrolyter och hos patienter som får samtidig behandling med kortikosterioder eller ACTH. Däremot, beroende på irbesartan-komponenten i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, skulle hyperkalemi kunna uppkomma, särskilt vid njurinsufficiens och/eller hjärtsvikt och diabetes mellitus. Lämplig kontroll av serum-kalium hos riskpatienter rekommenderas. Kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel bör användas med försiktighet tillsammans med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (se avsnitt 4.5).

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

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

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

Litium: kombinationen av litium och Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Anti-dopingtest: innehållet av hydroklortiazid i detta läkemedel kan ge ett positivt analysresultat vid doping-test.

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

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

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

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

Graviditet: behandling med Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs) bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med AIIRAs anses nödvändig, bör patienter som planerar

graviditet, erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Laktos: detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

Läkemedel som påverkar kalium: den kaliumutarmande effekten av hydroklortiazid är försvagad genom den kaliumsparande effekten av irbesartan. Denna effekt av hydroklortiazid på serumkalium skulle emellertid kunna förväntas att bli förstärkt av andra läkemedel som förknippats med kaliumförluster och hypokalemi (som t ex andra kalium-diuretika, laxermedel, amfotericin, karbenoxolon, G penicillin-natrium). Erfarenheter av användning av andra läkemedel, som motverkar renin-angiotensinsystemet, har dock visat att samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, saltersättningsmedel som innehåller kalium eller andra läkemedel, som kan höja serumkaliumnivåerna (t ex heparinnatrium), kan medföra öknings i serumkalium-koncentrationen. Adekvat monitorering av serumkalium rekommenderas hos riskpatienter (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som påverkas av serumkaliumförändringar: periodisk kontroll av serumkaliumnivåerna rekommenderas när Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ges med läkemedel som påverkas negativt av störningar i serumkaliumnivåerna (t ex digitalisglykosider, antiarytmika).

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

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

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

Övrig information om interaktioner med hydroklortiazid: vid samtidig administrering kan följande läkemedel interagera med tiaziddiuretika:

Alkohol: förstärkning av ortostatisk hypotension kan inträffa;

Antidiabetika (orala läkemedel och insuliner): dosjustering av det antidiabetiska läkemedlet kan krävas (se avsnitt 4.4);

Kolestyramin och kolestipol resiner: absorptionen av hydroklortiazid försämras i närvaro av anjonbytare;

Kortikosteroider, ACTH: elektrolyt-utarmning, särskilt hypokalemi, kan förstärkas;

Digitalis glykosider: tiazid-inducerad hypokalemi eller hypomagnesemi befrämjar uppkomsten av digitalis-inducerade hjärt-arytmier (se avsnitt 4.4).

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

Pressorsubstanser (t ex noradrenalin): effekten av pressor-aminer kan minska, men inte i sådan utsträckning att användning av dessa uteslutes;

Icke-depolariserande muskelavslappnande medel (t ex tubokurarin): effekten av icke-depolariserande muskelavslappnande medel kan förstärkas av hydroklortiazid;

Medel mot gikt: dosjusteringar av läkemedel mot gikt kan bli nödvändiga då hydroklortiazid kan höja urinsyranivåerna i serum. Dosökning av probenecid eller sulfinpyrazon kan bli nödvändig; samtidigt intag av tiazid-diuretika kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol;

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

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

4.6 Graviditet och amning

Graviditet:

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

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

Det är känt att behandling med AIIRAs under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3).

Om exponering för AIIRAs förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

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

Tiazider passerar placentabarriären och återfinns i blod i navelsträng. De kan orsaka minskad placentagenomblödning, elektrolyt-rubbningar hos fostret och möjligen andra reaktioner som har inträffat hos vuxna. Fall av neonatal trombocytopeni, eller gulsot hos fostret eller det nyfödda barnet har rapporterats vid tiazid-terapi till modern. Då Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS innehåller hydroklortiazid rekommenderas det inte under första trimestern av graviditeten. Byte till lämplig alternativ behandling bör genomföras före en planerad graviditet.

Amning:

Eftersom ingen information angående användning av Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS under amning finns, rekommenderas inte Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Kombinationen irbesartan/hydroklortiazid:

Tabell 1 visar biverkningar som sågs i spontanrapportering och i placebokontrollerade studier, där 898 hypertonipatienter behandlades med olika doser (intervall: 37,5 mg/6,25 mg till 300 mg/25 mg irbesartan/hydroklortiazid).

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

Tabell 1: Biverkningar i placebokontrollerade studier och spontana rapporter*

<i>Undersökningar:</i>	Vanliga:	ökning av s-urea (BUN), kreatinin och kreatinkinas
	Mindre vanliga:	minskat serumkalium och natrium
<i>Hjärtat:</i>	Mindre vanliga:	synkope, hypotoni, takykardi, ödem
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	Vanliga:	yrsel
	Mindre vanliga:	ortostatisk yrsel
	Ingen känd frekvens:	huvudvärk
<i>Öron och balansorgan:</i>	Ingen känd frekvens:	tinnitus
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:</i>	Ingen känd frekvens:	hosta
<i>Magtarmkanalen:</i>	Vanliga:	illamående/kräkningar
	Mindre vanliga:	diarré
	Ingen känd frekvens:	dyspepsi, dysgeusi

	frekvens:	
<i>Njurar och urinvägar:</i>	Vanliga:	förändrad miktionsnedsatt njurfunktion, inklusive enstaka fall av njursvikt hos riskpatienter (se avsnitt 4.4)
	Ingen känd frekvens:	
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>	Mindre vanliga:	svullnad av extremiteter
	Ingen känd frekvens:	artralgi, myalgi
<i>Metabolism och nutrition:</i>	Ingen känd frekvens:	hyperkalemi
<i>Blodkärl:</i>	Mindre vanliga:	rodnad
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Vanliga:	trötthet
<i>Immunsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	fall av överkänslighetsreaktioner såsom angioödem, hudutslag och urtikaria
<i>Lever och gallvägar:</i>	Ingen känd frekvens:	hepatit, störd leverfunktion
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel:</i>	Mindre vanliga:	sexuell dysfunktion, förändring av libido
* Frekvensen av biverkningar som inkommit genom spontana rapporter beskrivs som "ingen känd frekvens"		

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

Tabell 2: Biverkningar rapporterade vid användning av **irbesartan** i monoterapi

<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Mindre vanliga	bröstsmärtor
---	----------------	--------------

Tabell 3: Biverkningar (oavsett orsakssamband med läkemedlet) rapporterade vid användning av **hydroklortiazid** i monoterapi

<i>Undersökningar:</i>	Ingen känd frekvens:	elektrolytrubbningar (inklusive hypokalemi och hyponatremi, se avsnitt 4.4), hyperurikemi, glukosuri, hyperglukemi, ökade kolesterol- och triglyceridnivåer
<i>Hjärtat:</i>	Ingen känd frekvens:	hjärtarytmier
<i>Blodet och lymfsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	aplastisk anemi, benmärgsdepression, neutropeni/agranulocytos, hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	vertigo, parestesier, yrsel, rastlöshet
<i>Ögon:</i>	Ingen känd frekvens:	övergående dimsyn, xantopsi
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i>	Ingen känd frekvens:	andningspåverkan (inkluderande pneumoni och lungödem)
<i>Magtarmkanalen:</i>	Ingen känd frekvens:	pankreatit, anorexi, diarré, obstipation, magbesvär, sialoadenit, aptitförlust
<i>Njurar och urinvägar:</i>	Ingen känd frekvens:	interstitiell nefrit, njursvikt
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	Ingen känd frekvens:	anafylaktiska reaktioner, toxisk epidermal nekrolys, nekrotiserande angit (vaskulit, kutan vaskulit), kutan lupus erytematosus-liknande hudreaktioner, reaktivering av kutan lupus erytematosus,

		fotosensitivitetsreaktioner, hudutslag, urtikaria
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>	Ingen känd frekvens:	svaghet, muskelkramper
<i>Blodkärl:</i>	Ingen känd frekvens:	postural hypotension
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Ingen känd frekvens:	feber
<i>Lever och gallvägar:</i>	Ingen känd frekvens:	gulsot (intrahepatisk gallstas)
<i>Psykiska störningar:</i>	Ingen känd frekvens:	depression, sömnstörningar

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

4.9 Överdoser

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin-II receptor antagonist, kombination

ATC-kod: C09DA04.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Det huvudsakliga syftet med denna studie var att jämföra andelen patienter vars SeDBP var kontrollerat (SeDBP $<$ 90 mmHg) efter 5 veckors behandling. Fyrtiosju procent (47,2%) av patienterna som fick kombinationsbehandling nådde dalvärde SeDBP $<$ 90 mmHg jämfört med 33,2% av patienterna som fick irbesartan ($p = 0,0005$). Blodtrycket vid baslinjen var i genomsnitt cirka 172/113 mmHg i vardera behandlingsgrupp och sänkningarna i SeSBP/SeDBP efter 5 veckor var 30,8/24,0 mmHg och 21,1/19,3 mmHg för irbesartan/hydroklortiazid respektive irbesartan ($p < 0,0001$).

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

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

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

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

Irbesartan och dess metaboliter elimineras både via gallan och urinen. Efter antingen oral eller intravenös administrering av ^{14}C -irbesartan återfinns cirka 20% av radioaktiviteten i urinen och resterande del i feces. Mindre än 2% av dosen utsöndras som oförändrat irbesartan i urinen. Hydroklortiazid metaboliseras ej men utsöndras snabbt genom njurarna. Minst 61% av oral dos elimineras oförändrad inom 24 timmar. Hydroklortiazid passerar placenta-, men ej blodhjärnbarriären, och utsöndras i bröstmjölke.

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Irbesartan/hydroklortiazid: den potentiella toxiciteten av irbesartan/hydroklortiazid kombinationen efter oral administrering utvärderades hos råttor och macaque-apor i studier på upp till 6 månader. Inga toxikologiska fynd av betydelse för terapeutisk användning hos människor sågs. Följande förändringar, observerade hos råttor och macaque-apor, som fick irbesartan/hydroklortiazid i kombinationen 10/10 och 90/90 mg/kg/dag, sågs också med ett av de två läkemedlen enbart och/eller var sekundära till minskningen i blodtryck (inga signifikanta toxikologiska interaktioner observerades):

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

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

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

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

Irbesartan: inga tecken på systemtoxicitet eller onormal toxicitet på målorgan förelåg vid kliniskt relevanta doser. I icke-kliniska säkerhetsstudier orsakade höga doser av irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos råttor och ≥ 100 mg/kg/dag hos macaque-apor) en sänkning av laboratorievärden för röda blodkroppar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit). Hos råttor och macaque-apor inducerade irbesartan i mycket höga doser (≥ 500 mg/kg/dag) degenerativa förändringar i njurarna (såsom

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

Det fanns inga tecken på mutagenicitet, klastogenicitet eller karcinogenicitet.

Djurstudier med irbesartan visade på råttfoster övergående toxiska effekter (förstorat njurbäcken, hydrouretär eller subkutan ödem), som försvann efter födseln. Hos kaniner observerades abort eller tidig resorption vid doser, som hos modern orsakade signifikant toxicitet inklusive död. Inga teratogena effekter sågs hos råttor eller kanin.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Vattenhaltig kolloidal kiseldioxid
Pregelatiniserad majsstärkelse
Röd och gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej tillämpligt.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartonger med 14 tabletter; 1 blisterkarta med 14 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 28 tabletter; 2 blisterkartor med 14 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 56 tabletter; 4 blisterkartor med 14 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 98 tabletter; 7 blisterkartor med 14 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 56 x 1 tabletter; 7 blisterkartor med vardera 8 x 1 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie perforerad endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/369/006-010

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 19 januari 2007
Datum för senaste förnyelse:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida <http://www.emea.europa.eu/>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDELETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne:

Varje filmdragerad tablett innehåller 38,5 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Persikofärgad, bikonvex, oval, med ett hjärta inpräglad på ena sidan och nummer 2875 ingraverat på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kan tas en gång dagligen, med eller utan föda.

Dostitrering med de enskilda komponenterna (dvs irbesartan och hydroklortiazid) kan rekommenderas.

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

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

Doser högre än 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid en gång dagligen kan ej rekommenderas.

Vid behov, kan Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ges tillsammans med ett annat blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.5).

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

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

Äldre patienter: ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter.

Pediatrika patienter: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS rekommenderas inte till barn och ungdomar beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne (se avsnitt 6.1), eller mot andra sulfonamidderivat (hydroklortiazid är ett sulfonamidderivat läkemedel)
- Gravitet i andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- Svår njursufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min)
- Refraktär hypokalemi, hyperkalcemi
- Svår leverinsufficiens, biliär cirros och gallstas

4.4 Varningar och försiktighet

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

Njurartärstenos - Renovaskulär hypertoni: det finns en ökad risk för allvarlig hypotension och njurinsufficiens, när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en enda fungerande njure, behandlas med ACE-hämmare eller angiotensin-II receptor antagonister. Även om detta inte är dokumenterat med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, bör en liknande effekt förutses.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation: när Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS användes till patienter med nedsatt njurfunktion, rekommenderas periodisk kontroll av serumkalium-, serumkreatinin- och serumurinsyranivåerna. Det finns ingen erfarenhet av behandling med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS hos patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bör inte användas på patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3). Tiaziddiuretika-associerad azotemi kan inträffa hos patienter med försämrad njurfunktion. Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion vilkas kreatininclearance är ≥ 30 ml/min. Emellertid bör denna kombinationstablett ges med försiktighet till patienter med mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance ≥ 30 ml/min men < 60 ml/min).

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

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

Primär aldosteronism: patienter med primär aldosteronism svarar i allmänhet inte på blodtryckssänkande läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensinsystemet. Därför rekommenderas inte användning av Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Metabola och endokrina effekter: tiazidterapi kan försämra glukostoleransen. Hos diabetiker kan därför dosjustering behöva göras av insulin eller perorala antidiabetika. Latent diabetes mellitus kan kliniskt manifesteras under tiazidbehandling.

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

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

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

Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan orsaka vätske- eller elektrolytförändringar (hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varningstecken på vätske- eller elektrolytförändringar är muntorrhet, törst, svaghet, slöhet, sömnhet, rastlöshet, muskelsmärta eller -kramper, muskeltrötthet, hypotension, oliguri, takykardi och gastrointestinala störningar såsom illamående eller kräkningar. Även om hypokalemi kan utvecklas genom användning av tiaziddiuretika, så kan samtidig behandling med irbesartan reducera diuretikainducerad hypokalemi.

Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirros, patienter med påskyndad diures, patienter som oralt intager en inadekvat mängd elektrolyter och hos patienter som får samtidig behandling med kortikosterioder eller ACTH. Däremot, beroende på irbesartan-komponenten i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, skulle hyperkalemi kunna uppkomma, särskilt vid njurinsufficiens och/eller hjärtsvikt och diabetes mellitus. Lämplig kontroll av serum-kalium hos riskpatienter rekommenderas. Kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel bör användas med försiktighet tillsammans med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (se avsnitt 4.5).

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

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

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

Litium: kombinationen av litium och Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Anti-dopingtest: innehållet av hydroklortiazid i detta läkemedel kan ge ett positivt analysresultat vid doping-test.

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

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

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

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

Graviditet: behandling med Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs) bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med AIIRAs anses nödvändig, bör patienter som planerar

graviditet, erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Laktos: detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

Läkemedel som påverkar kalium: den kaliumutarmande effekten av hydroklortiazid är försvagad genom den kaliumsparande effekten av irbesartan. Denna effekt av hydroklortiazid på serumkalium skulle emellertid kunna förväntas att bli förstärkt av andra läkemedel som förknippats med kaliumförluster och hypokalemi (som t ex andra kalium-diuretika, laxermedel, amfotericin, karbenoxolon, G penicillin-natrium). Erfarenheter av användning av andra läkemedel, som motverkar renin-angiotensinsystemet, har dock visat att samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, saltersättningsmedel som innehåller kalium eller andra läkemedel, som kan höja serumkaliumnivåerna (t ex heparinnatrium), kan medföra öknings i serumkalium-koncentrationen. Adekvat monitorering av serumkalium rekommenderas hos riskpatienter (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som påverkas av serumkaliumförändringar: periodisk kontroll av serumkaliumnivåerna rekommenderas när Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ges med läkemedel som påverkas negativt av störningar i serumkaliumnivåerna (t ex digitalisglykosider, antiarytmika).

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

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

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

Övrig information om interaktioner med hydroklortiazid: vid samtidig administrering kan följande läkemedel interagera med tiaziddiuretika:

Alkohol: förstärkning av ortostatisk hypotension kan inträffa;

Antidiabetika (oral läkemedel och insuliner): dosjustering av det antidiabetiska läkemedlet kan krävas (se avsnitt 4.4);

Kolestyramin och kolestipol resiner: absorptionen av hydroklortiazid försämras i närvaro av anjonbytare;

Kortikosteroider, ACTH: elektrolyt-utarmning, särskilt hypokalemi, kan förstärkas;

Digitalis glykosider: tiazid-inducerad hypokalemi eller hypomagnesemi befrämjar uppkomsten av digitalis-inducerade hjärt-arytmier (se avsnitt 4.4);

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

Pressorsubstanser (t ex noradrenalin): effekten av pressor-aminer kan minska, men inte i sådan utsträckning att användning av dessa uteslutes;

Icke-depolariserande muskelavslappnande medel (t ex tubokurarin): effekten av icke-depolariserande muskelavslappnande medel kan förstärkas av hydroklortiazid;

Medel mot gikt: dosjusteringar av läkemedel mot gikt kan bli nödvändiga då hydroklortiazid kan höja urinsyranivåerna i serum. Dosökning av probenecid eller sulfinpyrazon kan bli nödvändig; samtidigt intag av tiazid-diuretika kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol;

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

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

4.6 Graviditet och amning

Graviditet:

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

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

Det är känt att behandling med AIIRAs under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3).

Om exponering för AIIRAs förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

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

Tiazider passerar placentabarriären och återfinns i blod i navelsträng. De kan orsaka minskad placentagenomblödning, elektrolyt-rubbningar hos fostret och möjligen andra reaktioner som har inträffat hos vuxna. Fall av neonatal trombocytopeni, eller gulsot hos fostret eller det nyfödda barnet har rapporterats vid tiazid-terapi till modern. Då Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS innehåller hydroklortiazid rekommenderas det inte under första trimestern av graviditeten. Byte till lämplig alternativ behandling bör genomföras före en planerad graviditet.

Amning:

Eftersom ingen information angående användning av Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS under amning finns, rekommenderas inte Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Kombinationen irbesartan/hydroklortiazid:

Tabell 1 visar biverkningar som sågs i spontanrapportering och i placebokontrollerade studier, där 898 hypertonipatienter behandlades med olika doser (intervall: 37,5 mg/6,25 mg till 300 mg/25 mg irbesartan/hydroklortiazid).

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention:

mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$);

sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar i placebokontrollerade studier och spontana rapporter*

<i>Undersökningar:</i>	Vanliga:	ökning av s-urea (BUN), kreatinin och kreatinkinaser
	Mindre vanliga:	minskat serumkalium och natrium
<i>Hjärtat:</i>	Mindre vanliga:	synkope, hypotoni, takykardi, ödem
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	Vanliga:	yrsel
	Mindre vanliga:	ortostatisk yrsel
	Ingen känd frekvens:	huvudvärk
<i>Öron och balansorgan:</i>	Ingen känd frekvens:	tinnitus
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:</i>	Ingen känd frekvens:	hosta
<i>Magtarmkanalen:</i>	Vanliga:	illamående/kräkningar
	Mindre vanliga:	diarré
	Ingen känd frekvens:	dyspepsi, dysgeusi

	frekvens:	
<i>Njurar och urinvägar:</i>	Vanliga: Ingen känd frekvens:	förändrad miktions nedsatt njurfunktion, inklusive enstaka fall av njursvikt hos riskpatienter (se avsnitt 4.4)
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>	Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	svullnad av extremiteter artralgi, myalgi
<i>Metabolism och nutrition:</i>	Ingen känd frekvens:	hyperkalemi
<i>Blodkärl:</i>	Mindre vanliga:	rodnad
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Vanliga:	trötthet
<i>Immunsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	fall av överkänslighetsreaktioner såsom angioödem, hudutslag och urtikaria
<i>Lever och gallvägar:</i>	Ingen känd frekvens:	hepatit, störd leverfunktion
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel:</i>	Mindre vanliga:	sexuell dysfunktion, förändring av libido
* Frekvensen av biverkningar som inkommit genom spontana rapporter beskrivs som "ingen känd frekvens"		

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

Tabell 2: Biverkningar rapporterade vid användning av **irbesartan** i monoterapi

<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Mindre vanliga	bröstsmärtor
---	----------------	--------------

Tabell 3: Biverkningar (oavsett orsakssamband med läkemedlet) rapporterade vid användning av **hydroklortiazid** i monoterapi

<i>Undersökningar:</i>	Ingen känd frekvens:	elektrolytrubbningar (inklusive hypokalemi och hyponatremi, se avsnitt 4.4), hyperurikemi, glukosuri, hyperglukemi, ökade kolesterol- och triglyceridnivåer
<i>Hjärtat:</i>	Ingen känd frekvens:	hjärtarytmier
<i>Blodet och lymfsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	aplastisk anemi, benmärgsdepression, neutropeni/agranulocytos, hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	vertigo, parestesier, yrsel, rastlöshet
<i>Ögon:</i>	Ingen känd frekvens:	övergående dimsyn, xantopsi
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i>	Ingen känd frekvens:	andningspåverkan (inkluderande pneumoni och lungödem)
<i>Magtarmkanalen:</i>	Ingen känd frekvens:	pankreatit, anorexi, diarré, obstipation, magbesvär, sialoadenit, aptitförlust
<i>Njurar och urinvägar:</i>	Ingen känd frekvens:	interstitiell nefrit, njursvikt
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	Ingen känd frekvens:	anafylaktiska reaktioner, toxisk epidermal nekrolys, nekrotiserande angit (vaskulit,

		kutan vaskulit), kutan lupus erytematosus-liknande hudreaktioner, reaktivering av kutan lupus erytematosus, fotosensitivitetsreaktioner, hudutslag, urtikaria
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>	Ingen känd frekvens:	svaghet, muskelkramper
<i>Blodkärl:</i>	Ingen känd frekvens:	postural hypotension
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Ingen känd frekvens:	feber
<i>Lever och gallvägar:</i>	Ingen känd frekvens:	gulsot (intrahepatisk gallstas)
<i>Psykiska störningar:</i>	Ingen känd frekvens:	depression, sömnstörningar

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

4.9 Överdoser

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: angiotensin-II receptor antagonist, kombination
ATC-kod: C09DA04.

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

Irbesartan är en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II receptorantagonist (typ AT₁). Den förväntas blockera alla effekter av angiotensin-II, medierade via AT₁ receptorn, oberoende av källa eller syntesväg för angiotensin-II. Den selektiva antagonismen mot angiotensin-II (AT₁) receptorerna ger

ökningar i plasma-reninnivåerna och angiotensin-II-nivåerna och en sänkning av plasma-aldosteronkoncentrationerna. Serumkalium påverkas ej signifikant av enbart irbesartan vid rekommenderade doser hos patienter utan risk för obalans i elektrolyterna (se avsnitt 4.4 och 4.5). Irbesartan hämmar ej ACE (kininas-II), ett enzym som genererar angiotensin-II och som också bryter ned bradykinin till inaktiva metaboliter. Irbesartan fordrar ej metabolisk aktivering.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Det huvudsakliga syftet med denna studie var att jämföra andelen patienter vars SeDBP var kontrollerat (SeDBP $<$ 90 mmHg) efter 5 veckors behandling. Fyrtiosju procent (47,2%) av patienterna som fick kombinationsbehandling nådde dalvärde SeDBP $<$ 90 mmHg jämfört med 33,2% av patienterna som fick irbesartan ($p = 0,0005$). Blodtrycket vid baslinjen var i genomsnitt cirka 172/113 mmHg i vardera behandlingsgrupp och sänkningarna i SeSBP/SeDBP efter 5 veckor var 30,8/24,0 mmHg och 21,1/19,3 mmHg för irbesartan/hydroklortiazid respektive irbesartan ($p < 0,0001$).

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

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

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

Dosjusteringar är ej nödvändiga hos äldre patienter. Halveringstiden i medeltal i plasma för hydroklortiazid har rapporterats variera mellan 5-15 timmar.

Efter oral eller intravenös administrering av ^{14}C -irbesartan utgörs 80-85% av radioaktiviteten i plasma av oförändrat irbesartan. Irbesartan metaboliseras i levern via glukuronidkonjugering och oxidering. Huvudmetabolit i plasma är irbesartanglukuronid (cirka 6%). *In vitro*-studier visar att irbesartan primärt oxideras av cytokrom P450 enzymet CYP2C9; isoenzymet CYP3A4 har försumbar effekt. Irbesartan och dess metaboliter elimineras både via gallan och urinen. Efter antingen oral eller intravenös administrering av ^{14}C -irbesartan återfinns cirka 20% av radioaktiviteten i urinen och resterande del i feces. Mindre än 2% av dosen utsöndras som oförändrat irbesartan i urinen. Hydroklortiazid metaboliseras ej men utsöndras snabbt genom njurarna. Minst 61% av oral dos elimineras oförändrad inom 24 timmar. Hydroklortiazid passerar placenta-, men ej blodhjärnbarriären, och utsöndras i bröstmjölks.

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Irbesartan/hydroklortiazid: den potentiella toxiciteten av irbesartan/hydroklortiazid kombinationen efter oral administrering utvärderades hos råttor och macaque-apor i studier på upp till 6 månader. Inga toxikologiska fynd av betydelse för terapeutisk användning hos människor sågs. Följande förändringar, observerade hos råttor och macaque-apor, som fick irbesartan/hydroklortiazid i kombinationen 10/10 och 90/90 mg/kg/dag, sågs också med ett av de två läkemedlen enbart och/eller var sekundära till minskningen i blodtryck (inga signifikanta toxikologiska interaktioner observerades):

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

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

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

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

Irbesartan: inga tecken på systemtoxicitet eller onormal toxicitet på målorgan förelåg vid kliniskt relevanta doser. I icke-kliniska säkerhetsstudier orsakade höga doser av irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos råttor och ≥ 100 mg/kg/dag hos macaque-apor) en sänkning av laboratorievärden för röda blodkroppar (erytrocyter, hemoglobin, hemotokrit). Hos råttor och macaque-apor inducerade irbesartan i mycket höga doser (≥ 500 mg/kg/dag) degenerativa förändringar i njurarna (såsom interstitiell nefrit, tubulär dilatation, basofila tubuli, ökade plasmakoncentrationer av urinämne och kreatinin) vilka anses sekundära till den hypotensiva effekten av läkemedlet som medförde minskad renal perfusion. Vidare inducerade irbesartan hyperplasi/hypertrofi av de juxtaglomerulära cellerna (hos råttor vid doser ≥ 90 mg/kg/dag, hos macaque-apor vid doser på ≥ 10 mg/kg/dag). Alla dessa förändringar ansågs orsakade av den farmakologiska effekten av irbesartan. Vid terapeutiska doser av irbesartan till människa, synes hyperplasin/hypertrofin av de juxtaglomerulära cellerna ej ha någon relevans.

Det fanns inga tecken på mutagenicitet, klastogenicitet eller karcinogenicitet.

Djurstudier med irbesartan visade på råttfoster övergående toxiska effekter (förstorat njurbäcken, hydroureter eller subkutan ödem), som försvann efter födseln. Hos kaniner observerades abort eller tidig resorption vid doser, som hos modern orsakade signifikant toxicitet inklusive död. Inga teratogena effekter sågs hos råttor eller kanin.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium

Hypromellos

Kiseldioxid

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Laktosmonohydrat

Hypromellos

Titandioxid

Makrogol 3000

Röd och gul järnoxid

Karnaubavax

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartonger med 14 filmdragerade tabletter; 1 blisterkarta med 14 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 28 filmdragerade tabletter; 2 blisterkartor med 14 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 56 filmdragerade tabletter; 4 blisterkartor med 14 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 84 filmdragerade tabletter; 6 blisterkartor med 14 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 98 filmdragerade tabletter; 7 blisterkartor med 14 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 56 x 1 filmdragerade tabletter; 7 blisterkartor med vardera 8 x 1 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie perforerad endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH - Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/369/011-016

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 19 januari 2007

Datum för senaste förnyelse:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÄKEMEDELETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne:

Varje filmdragerad tablett innehåller 89,5 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Persikofärgad, bikonvex, oval, med ett hjärta inpräglad på ena sidan och nummer 2876 ingraverat på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kan tas en gång dagligen, med eller utan föda.

Dostitrering med de enskilda komponenterna (dvs irbesartan och hydroklortiazid) kan rekommenderas.

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

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

Doser högre än 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid en gång dagligen kan ej rekommenderas.

Vid behov, kan Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ges tillsammans med ett annat blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.5).

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

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

Äldre patienter: ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter.

Pediatrika patienter: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS rekommenderas inte till barn och ungdomar beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne (se avsnitt 6.1), eller mot andra sulfonamiderivat (hydroklortiazid är ett sulfonamiderivat läkemedel)
- Gravitet i andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- Svår njursufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min)
- Refraktär hypokalemi, hyperkalcemi
- Svår leverinsufficiens, biliär cirros och gallstas

4.4 Varningar och försiktighet

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

Njurartärstenos - Renovaskulär hypertoni: det finns en ökad risk för allvarlig hypotension och njurinsufficiens, när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en enda fungerande njure, behandlas med ACE-hämmare eller angiotensin-II receptor antagonister. Även om detta inte är dokumenterat med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, bör en liknande effekt förutses.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation: när Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS användes till patienter med nedsatt njurfunktion, rekommenderas periodisk kontroll av serumkalium-, serumkreatinin- och serumurinsyranivåerna. Det finns ingen erfarenhet av behandling med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS hos patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bör inte användas på patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3). Tiaziddiuretika-associerad azotemi kan inträffa hos patienter med försämrad njurfunktion. Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion vilkas kreatininclearance är ≥ 30 ml/min. Emellertid bör denna kombinationstablett ges med försiktighet till patienter med mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance ≥ 30 ml/min men < 60 ml/min).

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

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

Primär aldosteronism: patienter med primär aldosteronism svarar i allmänhet inte på blodtryckssänkande läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensinsystemet. Därför rekommenderas inte användning av Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Metabola och endokrina effekter: tiazidterapi kan försämra glukostoleransen. Hos diabetiker kan därför dosjustering behöva göras av insulin eller perorala antidiabetika. Latent diabetes mellitus kan kliniskt manifesteras under tiazidbehandling.

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

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

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

Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan orsaka vätske- eller elektrolytförändringar (hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varningstecken på vätske- eller elektrolytförändringar är muntorrhet, törst, svaghet, slöhet, sömnhet, rastlöshet, muskelsmärta eller -kramper, muskeltrötthet, hypotension, oliguri, takykardi och gastrointestinala störningar såsom illamående eller kräkningar. Även om hypokalemi kan utvecklas genom användning av tiaziddiuretika, så kan samtidig behandling med irbesartan reducera diuretikainducerad hypokalemi.

Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirros, patienter med påskyndad diures, patienter som oralt intager en inadekvat mängd elektrolyter och hos patienter som får samtidig behandling med kortikosterioder eller ACTH. Däremot, beroende på irbesartan-komponenten i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, skulle hyperkalemi kunna uppkomma, särskilt vid njurinsufficiens och/eller hjärtsvikt och diabetes mellitus. Lämplig kontroll av serum-kalium hos riskpatienter rekommenderas. Kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel bör användas med försiktighet tillsammans med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (se avsnitt 4.5).

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

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

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

Litium: kombinationen av litium och Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Anti-dopingtest: innehållet av hydroklortiazid i detta läkemedel kan ge ett positivt analysresultat vid doping-test.

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

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

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

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

Graviditet: behandling med Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs) bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med AIIRAs anses nödvändig, bör patienter som planerar

graviditet, erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Laktos: detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

Läkemedel som påverkar kalium: den kaliumutarmande effekten av hydroklortiazid är försvagad genom den kaliumsparande effekten av irbesartan. Denna effekt av hydroklortiazid på serumkalium skulle emellertid kunna förväntas att bli förstärkt av andra läkemedel som förknippats med kaliumförluster och hypokalemi (som t ex andra kalium-diuretika, laxermedel, amfotericin, karbenoxolon, G penicillin-natrium). Erfarenheter av användning av andra läkemedel, som motverkar renin-angiotensinsystemet, har dock visat att samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, saltersättningsmedel som innehåller kalium eller andra läkemedel, som kan höja serumkaliumnivåerna (t ex heparinnatrium), kan medföra öknings i serumkalium-koncentrationen. Adekvat monitorering av serumkalium rekommenderas hos riskpatienter (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som påverkas av serumkaliumförändringar: periodisk kontroll av serumkaliumnivåerna rekommenderas när Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ges med läkemedel som påverkas negativt av störningar i serumkaliumnivåerna (t ex digitalisglykosider, antiarytmika).

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

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

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

Övrig information om interaktioner med hydroklortiazid: vid samtidig administrering kan följande läkemedel interagera med tiaziddiuretika:

Alkohol: förstärkning av ortostatisk hypotension kan inträffa;

Antidiabetika (oral läkemedel och insuliner): dosjustering av det antidiabetiska läkemedlet kan krävas (se avsnitt 4.4);

Kolestyramin och kolestipol resiner: absorptionen av hydroklortiazid försämras i närvaro av anjonbytare;

Kortikosteroider, ACTH: elektrolyt-utarmning, särskilt hypokalemi, kan förstärkas;

Digitalis glykosider: tiazid-inducerad hypokalemi eller hypomagnesemi befrämjar uppkomsten av digitalis-inducerade hjärt-arytmier (se avsnitt 4.4);

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

Pressorsubstanser (t ex noradrenalin): effekten av pressor-aminer kan minska, men inte i sådan utsträckning att användning av dessa uteslutes;

Icke-depolariserande muskelavslappnande medel (t ex tubokurarin): effekten av icke-depolariserande muskelavslappnande medel kan förstärkas av hydroklortiazid;

Medel mot gikt: dosjusteringar av läkemedel mot gikt kan bli nödvändiga då hydroklortiazid kan höja urinsyranivåerna i serum. Dosökning av probenecid eller sulfinpyrazon kan bli nödvändig; samtidigt intag av tiazid-diuretika kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol;

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

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

4.6 Graviditet och amning

Graviditet:

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

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

Det är känt att behandling med AIIRAs under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3).

Om exponering för AIIRAs förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

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

Tiazider passerar placentabarriären och återfinns i blod i navelsträng. De kan orsaka minskad placentagenomblödning, elektrolyt-rubbningar hos fostret och möjligen andra reaktioner som har inträffat hos vuxna. Fall av neonatal trombocytopeni, eller gulsot hos fostret eller det nyfödda barnet har rapporterats vid tiazid-terapi till modern. Då Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS innehåller hydroklortiazid rekommenderas det inte under första trimestern av graviditeten. Byte till lämplig alternativ behandling bör genomföras före en planerad graviditet.

Amning:

Eftersom ingen information angående användning av Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS under amning finns, rekommenderas inte Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Kombinationen irbesartan/hydroklortiazid:

Tabell 1 visar biverkningar som sågs i spontanrapportering och i placebokontrollerade studier, där 898 hypertonipatienter behandlades med olika doser (intervall: 37,5 mg/6,25 mg till 300 mg/25 mg irbesartan/hydroklortiazid).

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention:

mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$);

sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar i placebokontrollerade studier och spontana rapporter*

<i>Undersökningar:</i>	Vanliga:	ökning av s-urea (BUN), kreatinin och kreatinkinas
	Mindre vanliga:	minskat serumkalium och natrium
<i>Hjärtat:</i>	Mindre vanliga:	synkope, hypotoni, takykardi, ödem
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	Vanliga:	yrsel
	Mindre vanliga:	ortostatisk yrsel
	Ingen känd frekvens:	huvudvärk
<i>Öron och balansorgan:</i>	Ingen känd frekvens:	tinnitus
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:</i>	Ingen känd frekvens:	hosta
<i>Magtarmkanalen:</i>	Vanliga:	illamående/kräkningar
	Mindre vanliga:	diarré
	Ingen känd frekvens:	dyspepsi, dysgeusi

	frekvens:	
<i>Njurar och urinvägar:</i>	Vanliga: Ingen känd frekvens:	förändrad miktions nedsatt njurfunktion, inklusive enstaka fall av njursvikt hos riskpatienter (se avsnitt 4.4)
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>	Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	svullnad av extremiteter artralgi, myalgi
<i>Metabolism och nutrition:</i>	Ingen känd frekvens:	hyperkalemi
<i>Blodkärl:</i>	Mindre vanliga:	rodnad
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Vanliga:	trötthet
<i>Immunsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	fall av överkänslighetsreaktioner såsom angioödem, hudutslag och urtikaria
<i>Lever och gallvägar:</i>	Ingen känd frekvens:	hepatit, störd leverfunktion
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel:</i>	Mindre vanliga:	sexuell dysfunktion, förändring av libido
* Frekvensen av biverkningar som inkommit genom spontana rapporter beskrivs som "ingen känd frekvens"		

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

Tabell 2: Biverkningar rapporterade vid användning av **irbesartan** i monoterapi

<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Mindre vanliga	bröstsmärtor
---	----------------	--------------

Tabell 3: Biverkningar (oavsett orsakssamband med läkemedlet) rapporterade vid användning av **hydroklortiazid** i monoterapi

<i>Undersökningar:</i>	Ingen känd frekvens:	elektrolytrubbningar (inklusive hypokalemi och hyponatremi, se avsnitt 4.4), hyperurikemi, glukosuri, hyperglukemi, ökade kolesterol- och triglyceridnivåer
<i>Hjärtat:</i>	Ingen känd frekvens:	hjärtarytmier
<i>Blodet och lymfsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	aplastisk anemi, benmärgsdepression, neutropeni/agranulocytos, hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	vertigo, parestesier, yrsel, rastlöshet
<i>Ögon:</i>	Ingen känd frekvens:	övergående dimsyn, xantopsi
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i>	Ingen känd frekvens:	andningspåverkan (inkluderande pneumoni och lungödem)
<i>Magtarmkanalen:</i>	Ingen känd frekvens:	pankreatit, anorexi, diarré, obstipation, magbesvär, sialoadenit, aptitförlust
<i>Njurar och urinvägar:</i>	Ingen känd frekvens:	interstitiell nefrit, njursvikt
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	Ingen känd frekvens:	anafylaktiska reaktioner, toxisk epidermal nekrolys, nekrotiserande angit (vaskulit,

		kutan vaskulit), kutan lupus erytematosus-liknande hudreaktioner, reaktivering av kutan lupus erytematosus, fotosensitivitetsreaktioner, hudutslag, urtikaria
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>	Ingen känd frekvens:	svaghet, muskelkramper
<i>Blodkärl:</i>	Ingen känd frekvens:	postural hypotension
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Ingen känd frekvens:	feber
<i>Lever och gallvägar:</i>	Ingen känd frekvens:	gulsot (intrahepatisk gallstas)
<i>Psykiska störningar:</i>	Ingen känd frekvens:	depression, sömnstörningar

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

4.9 Överdoser

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: angiotensin-II receptor antagonist, kombination
ATC-kod: C09DA04.

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

Irbesartan är en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II receptorantagonist (typ AT₁). Den förväntas blockera alla effekter av angiotensin-II, medierade via AT₁ receptorn, oberoende av källa eller syntesväg för angiotensin-II. Den selektiva antagonismen mot angiotensin-II (AT₁) receptorerna ger

ökningar i plasma-reninnivåerna och angiotensin-II-nivåerna och en sänkning av plasma-aldosteronkoncentrationerna. Serumkalium påverkas ej signifikant av enbart irbesartan vid rekommenderade doser hos patienter utan risk för obalans i elektrolyterna (se avsnitt 4.4 och 4.5). Irbesartan hämmar ej ACE (kininas-II), ett enzym som genererar angiotensin-II och som också bryter ned bradykinin till inaktiva metaboliter. Irbesartan fordrar ej metabolisk aktivering.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Det huvudsakliga syftet med denna studie var att jämföra andelen patienter vars SeDBP var kontrollerat (SeDBP $<$ 90 mmHg) efter 5 veckors behandling. Fyrtiosju procent (47,2%) av patienterna som fick kombinationsbehandling nådde dalvärde SeDBP $<$ 90 mmHg jämfört med 33,2% av patienterna som fick irbesartan ($p = 0,0005$). Blodtrycket vid baslinjen var i genomsnitt cirka 172/113 mmHg i vardera behandlingsgrupp och sänkningarna i SeSBP/SeDBP efter 5 veckor var 30,8/24,0 mmHg och 21,1/19,3 mmHg för irbesartan/hydroklortiazid respektive irbesartan ($p < 0,0001$).

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

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

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

Dosjusteringar är ej nödvändiga hos äldre patienter. Halveringstiden i medeltal i plasma för hydroklortiazid har rapporterats variera mellan 5-15 timmar.

Efter oral eller intravenös administrering av ^{14}C -irbesartan utgörs 80-85% av radioaktiviteten i plasma av oförändrat irbesartan. Irbesartan metaboliseras i levern via glukuronidkonjugering och oxidering. Huvudmetabolit i plasma är irbesartanglukuronid (cirka 6%). *In vitro*-studier visar att irbesartan primärt oxideras av cytokrom P450 enzymet CYP2C9; isoenzymet CYP3A4 har försumbar effekt. Irbesartan och dess metaboliter elimineras både via gallan och urinen. Efter antingen oral eller intravenös administrering av ^{14}C -irbesartan återfinns cirka 20% av radioaktiviteten i urinen och resterande del i feces. Mindre än 2% av dosen utsöndras som oförändrat irbesartan i urinen. Hydroklortiazid metaboliseras ej men utsöndras snabbt genom njurarna. Minst 61% av oral dos elimineras oförändrad inom 24 timmar. Hydroklortiazid passerar placenta-, men ej blodhjärnbarriären, och utsöndras i bröstmjolk.

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Irbesartan/hydroklortiazid: den potentiella toxiciteten av irbesartan/hydroklortiazid kombinationen efter oral administrering utvärderades hos råttor och macaque-apor i studier på upp till 6 månader. Inga toxikologiska fynd av betydelse för terapeutisk användning hos människor sågs. Följande förändringar, observerade hos råttor och macaque-apor, som fick irbesartan/hydroklortiazid i kombinationen 10/10 och 90/90 mg/kg/dag, sågs också med ett av de två läkemedlen enbart och/eller var sekundära till minskningen i blodtryck (inga signifikanta toxikologiska interaktioner observerades):

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

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

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

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

Irbesartan: inga tecken på systemtoxicitet eller onormal toxicitet på målorgan förelåg vid kliniskt relevanta doser. I icke-kliniska säkerhetsstudier orsakade höga doser av irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos råttor och ≥ 100 mg/kg/dag hos macaque-apor) en sänkning av laboratorievärden för röda blodkroppar (erytrocyter, hemoglobin, hemotokrit). Hos råttor och macaque-apor inducerade irbesartan i mycket höga doser (≥ 500 mg/kg/dag) degenerativa förändringar i njurarna (såsom interstitiell nefrit, tubulär dilatation, basofila tubuli, ökade plasmakoncentrationer av urinämne och kreatinin) vilka anses sekundära till den hypotensiva effekten av läkemedlet som medförde minskad renal perfusion. Vidare inducerade irbesartan hyperplasi/hypertrofi av de juxtaglomerulära cellerna (hos råttor vid doser ≥ 90 mg/kg/dag, hos macaque-apor vid doser på ≥ 10 mg/kg/dag). Alla dessa förändringar ansågs orsakade av den farmakologiska effekten av irbesartan. Vid terapeutiska doser av irbesartan till människa, synes hyperplasin/hypertrofin av de juxtaglomerulära cellerna ej ha någon relevans.

Det fanns inga tecken på mutagenicitet, klastogenicitet eller karcinogenicitet.

Djurstudier med irbesartan visade på råttfoster övergående toxiska effekter (förstorat njurbäcken, hydroureter eller subkutan ödem), som försvann efter födseln. Hos kaniner observerades abort eller tidig resorption vid doser, som hos modern orsakade signifikant toxicitet inklusive död. Inga teratogena effekter sågs hos råttor eller kanin.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium

Hypromellos

Kiseldioxid

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Laktosmonohydrat

Hypromellos

Titandioxid

Makrogol 3000

Röd och gul järnoxid

Karnaubavax

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartonger med 14 filmdragerade tabletter; 1 blisterkarta med 14 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 28 filmdragerade tabletter; 2 blisterkartor med 14 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 56 filmdragerade tabletter; 4 blisterkartor med 14 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 84 filmdragerade tabletter; 6 blisterkartor med 14 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 98 filmdragerade tabletter; 7 blisterkartor med 14 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 56 x 1 filmdragerade tabletter; 7 blisterkartor med vardera 8 x 1 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie perforerad endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH - Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/369/017-022

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 19 januari 2007

Datum för senaste förnyelse:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne:

Varje filmdragerad tablett innehåller 53,3 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Rosa, bikonvex, oval, med ett hjärta inpräglad på ena sidan och nummer 2788 ingraverat på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kan tas en gång dagligen, med eller utan föda.

Dostitrering med de enskilda komponenterna (dvs irbesartan och hydroklortiazid) kan rekommenderas.

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

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

Doser högre än 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid en gång dagligen kan ej rekommenderas.

Vid behov, kan Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ges tillsammans med ett annat blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.5).

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

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

Äldre patienter: ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter.

Pediatrika patienter: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS rekommenderas inte till barn och ungdomar beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne (se avsnitt 6.1), eller mot andra sulfonamidderivat (hydroklortiazid är ett sulfonamidderivat läkemedel)
- Gravitet i andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- Svår njursufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min)
- Refraktär hypokalemi, hyperkalcemi
- Svår leverinsufficiens, biliär cirros och gallstas

4.4 Varningar och försiktighet

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

Njurartärstenos - Renovaskulär hypertoni: det finns en ökad risk för allvarlig hypotension och njurinsufficiens, när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en enda fungerande njure, behandlas med ACE-hämmare eller angiotensin-II receptor antagonister. Även om detta inte är dokumenterat med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, bör en liknande effekt förutses.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation: när Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS användes till patienter med nedsatt njurfunktion, rekommenderas periodisk kontroll av serumkalium-, serumkreatinin- och serumurinsyranivåerna. Det finns ingen erfarenhet av behandling med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS hos patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bör inte användas på patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3). Tiaziddiuretika-associerad azotemi kan inträffa hos patienter med försämrad njurfunktion. Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion vilkas kreatininclearance är ≥ 30 ml/min. Emellertid bör denna kombinationstablett ges med försiktighet till patienter med mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance ≥ 30 ml/min men < 60 ml/min).

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

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

Primär aldosteronism: patienter med primär aldosteronism svarar i allmänhet inte på blodtryckssänkande läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensinsystemet. Därför rekommenderas inte användning av Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Metabola och endokrina effekter: tiazidterapi kan försämra glukostoleransen. Hos diabetiker kan därför dosjustering behöva göras av insulin eller perorala antidiabetika. Latent diabetes mellitus kan kliniskt manifesteras under tiazidbehandling.

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

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

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

Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan orsaka vätske- eller elektrolytförändringar (hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varningstecken på vätske- eller elektrolytförändringar är muntorrhet, törst, svaghet, slöhet, sömnhet, rastlöshet, muskelsmärta eller -kramper, muskeltrötthet, hypotension, oliguri, takykardi och gastrointestinala störningar såsom illamående eller kräkningar. Även om hypokalemi kan utvecklas genom användning av tiaziddiuretika, så kan samtidig behandling med irbesartan reducera diuretikainducerad hypokalemi.

Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirros, patienter med påskyndad diures, patienter som oralt intager en inadekvat mängd elektrolyter och hos patienter som får samtidig behandling med kortikosterioder eller ACTH. Däremot, beroende på irbesartan-komponenten i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, skulle hyperkalemi kunna uppkomma, särskilt vid njurinsufficiens och/eller hjärtsvikt och diabetes mellitus. Lämplig kontroll av serum-kalium hos riskpatienter rekommenderas. Kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel bör användas med försiktighet tillsammans med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (se avsnitt 4.5).

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

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

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

Litium: kombinationen av litium och Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Anti-dopingtest: innehållet av hydroklortiazid i detta läkemedel kan ge ett positivt analysresultat vid doping-test.

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

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

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

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

Graviditet: behandling med Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs) bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med AIIRAs anses nödvändig, bör patienter som planerar

graviditet, erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Laktos: detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

Läkemedel som påverkar kalium: den kaliumutarmande effekten av hydroklortiazid är försvagad genom den kaliumsparande effekten av irbesartan. Denna effekt av hydroklortiazid på serumkalium skulle emellertid kunna förväntas att bli förstärkt av andra läkemedel som förknippats med kaliumförluster och hypokalemi (som t ex andra kalium-diuretika, laxermedel, amfotericin, karbenoxolon, G penicillin-natrium). Erfarenheter av användning av andra läkemedel, som motverkar renin-angiotensinsystemet, har dock visat att samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, saltersättningsmedel som innehåller kalium eller andra läkemedel, som kan höja serumkaliumnivåerna (t ex heparinnatrium), kan medföra öknings i serumkalium-koncentrationen. Adekvat monitorering av serumkalium rekommenderas hos riskpatienter (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som påverkas av serumkaliumförändringar: periodisk kontroll av serumkaliumnivåerna rekommenderas när Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ges med läkemedel som påverkas negativt av störningar i serumkaliumnivåerna (t ex digitalisglykosider, antiarytmika).

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

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

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

Övrig information om interaktioner med hydroklortiazid: vid samtidig administrering kan följande läkemedel interagera med tiaziddiuretika:

Alkohol: förstärkning av ortostatisk hypotension kan inträffa;

Antidiabetika (oral läkemedel och insuliner): dosjustering av det antidiabetiska läkemedlet kan krävas (se avsnitt 4.4);

Kolestyramin och kolestipol resiner: absorptionen av hydroklortiazid försämras i närvaro av anjonbytare;

Kortikosteroider, ACTH: elektrolyt-utarmning, särskilt hypokalemi, kan förstärkas;

Digitalis glykosider: tiazid-inducerad hypokalemi eller hypomagnesemi befrämjar uppkomsten av digitalis-inducerade hjärt-arytmier (se avsnitt 4.4);

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

Pressorsubstanser (t ex noradrenalin): effekten av pressor-aminer kan minska, men inte i sådan utsträckning att användning av dessa uteslutes;

Icke-depolariserande muskelavslappnande medel (t ex tubokurarin): effekten av icke-depolariserande muskelavslappnande medel kan förstärkas av hydroklortiazid;

Medel mot gikt: dosjusteringar av läkemedel mot gikt kan bli nödvändiga då hydroklortiazid kan höja urinsyranivåerna i serum. Dosökning av probenecid eller sulfinpyrazon kan bli nödvändig; samtidigt intag av tiazid-diuretika kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol;

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

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

4.6 Graviditet och amning

Graviditet:

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

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

Det är känt att behandling med AIIRAs under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3).

Om exponering för AIIRAs förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

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

Tiazider passerar placentabarriären och återfinns i blod i navelsträng. De kan orsaka minskad placentagenomblödning, elektrolyt-rubbningar hos fostret och möjligen andra reaktioner som har inträffat hos vuxna. Fall av neonatal trombocytopeni, eller gulsot hos fostret eller det nyfödda barnet har rapporterats vid tiazid-terapi till modern. Då Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS innehåller hydroklortiazid rekommenderas det inte under första trimestern av graviditeten. Byte till lämplig alternativ behandling bör genomföras före en planerad graviditet.

Amning:

Eftersom ingen information angående användning av Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS under amning finns, rekommenderas inte Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Kombinationen irbesartan/hydroklortiazid:

Tabell 1 visar biverkningar som sågs i spontanrapportering och i placebokontrollerade studier, där 898 hypertonipatienter behandlades med olika doser (intervall: 37,5 mg/6,25 mg till 300 mg/25 mg irbesartan/hydroklortiazid).

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention:

mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$);

sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar i placebokontrollerade studier och spontana rapporter*

<i>Undersökningar:</i>	Vanliga:	ökning av s-urea (BUN), kreatinin och kreatinkinas
	Mindre vanliga:	minskat serumkalium och natrium
<i>Hjärtat:</i>	Mindre vanliga:	synkope, hypotoni, takykardi, ödem
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	Vanliga:	yrsel
	Mindre vanliga:	ortostatisk yrsel
	Ingen känd frekvens:	huvudvärk
<i>Öron och balansorgan:</i>	Ingen känd frekvens:	tinnitus
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i>	Ingen känd frekvens:	hosta
<i>Magtarmkanalen:</i>	Vanliga:	illamående/kräkningar
	Mindre vanliga:	diarré
	Ingen känd frekvens:	dyspepsi, dysgeusi

	frekvens:	
<i>Njurar och urinvägar:</i>	Vanliga: Ingen känd frekvens:	förändrad miktions nedsatt njurfunktion, inklusive enstaka fall av njursvikt hos riskpatienter (se avsnitt 4.4)
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>	Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	svullnad av extremiteter artralgi, myalgi
<i>Metabolism och nutrition:</i>	Ingen känd frekvens:	hyperkalemi
<i>Blodkärl:</i>	Mindre vanliga:	rodnad
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Vanliga:	trötthet
<i>Immunsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	fall av överkänslighetsreaktioner såsom angioödem, hudutslag och urtikaria
<i>Lever och gallvägar:</i>	Ingen känd frekvens:	hepatit, störd leverfunktion
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel:</i>	Mindre vanliga:	sexuell dysfunktion, förändring av libido
* Frekvensen av biverkningar som inkommit genom spontana rapporter beskrivs som "ingen känd frekvens"		

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

Tabell 2: Biverkningar rapporterade vid användning av **irbesartan** i monoterapi

<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Mindre vanliga	bröstsmärtor
---	----------------	--------------

Tabell 3: Biverkningar (oavsett orsakssamband med läkemedlet) rapporterade vid användning av **hydroklortiazid** i monoterapi

<i>Undersökningar:</i>	Ingen känd frekvens:	elektrolytrubbningar (inklusive hypokalemi och hyponatremi, se avsnitt 4.4), hyperurikemi, glukosuri, hyperglukemi, ökade kolesterol- och triglyceridnivåer
<i>Hjärtat:</i>	Ingen känd frekvens:	hjärtarytmier
<i>Blodet och lymfsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	aplastisk anemi, benmärgsdepression, neutropeni/agranulocytos, hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	vertigo, parestesier, yrsel, rastlöshet
<i>Ögon:</i>	Ingen känd frekvens:	övergående dimsyn, xantopsi
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i>	Ingen känd frekvens:	andningspåverkan (inkluderande pneumoni och lungödem)
<i>Magtarmkanalen:</i>	Ingen känd frekvens:	pankreatit, anorexi, diarré, obstipation, magbesvär, sialoadenit, aptitförlust
<i>Njurar och urinvägar:</i>	Ingen känd frekvens:	interstitiell nefrit, njursvikt
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	Ingen känd frekvens:	anafylaktiska reaktioner, toxisk epidermal nekrolys, nekrotiserande angit (vaskulit,

		kutan vaskulit), kutan lupus erytematosus-liknande hudreaktioner, reaktivering av kutan lupus erytematosus, fotosensitivitetsreaktioner, hudutslag, urtikaria
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>	Ingen känd frekvens:	svaghet, muskelkramper
<i>Blodkärl:</i>	Ingen känd frekvens:	postural hypotension
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Ingen känd frekvens:	feber
<i>Lever och gallvägar:</i>	Ingen känd frekvens:	gulsot (intrahepatisk gallstas)
<i>Psykiska störningar:</i>	Ingen känd frekvens:	depression, sömnstörningar

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

4.9 Överdoser

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: angiotensin-II receptor antagonist, kombination
ATC-kod: C09DA04.

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

Irbesartan är en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II receptorantagonist (typ AT₁). Den förväntas blockera alla effekter av angiotensin-II, medierade via AT₁ receptorn, oberoende av källa eller syntesväg för angiotensin-II. Den selektiva antagonismen mot angiotensin-II (AT₁) receptorerna ger

ökningar i plasma-reninnivåerna och angiotensin-II-nivåerna och en sänkning av plasma-aldosteronkoncentrationerna. Serumkalium påverkas ej signifikant av enbart irbesartan vid rekommenderade doser hos patienter utan risk för obalans i elektrolyterna (se avsnitt 4.4 och 4.5). Irbesartan hämmar ej ACE (kininas-II), ett enzym som genererar angiotensin-II och som också bryter ned bradykinin till inaktiva metaboliter. Irbesartan fordrar ej metabolisk aktivering.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Det huvudsakliga syftet med denna studie var att jämföra andelen patienter vars SeDBP var kontrollerat (SeDBP $<$ 90 mmHg) efter 5 veckors behandling. Fyrtiosju procent (47,2%) av patienterna som fick kombinationsbehandling nådde dalvärde SeDBP $<$ 90 mmHg jämfört med 33,2% av patienterna som fick irbesartan ($p = 0,0005$). Blodtrycket vid baslinjen var i genomsnitt cirka 172/113 mmHg i vardera behandlingsgrupp och sänkningarna i SeSBP/SeDBP efter 5 veckor var 30,8/24,0 mmHg och 21,1/19,3 mmHg för irbesartan/hydroklortiazid respektive irbesartan ($p < 0,0001$).

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

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

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

Dosjusteringar är ej nödvändiga hos äldre patienter. Halveringstiden i medeltal i plasma för hydroklortiazid har rapporterats variera mellan 5-15 timmar.

Efter oral eller intravenös administrering av ^{14}C -irbesartan utgörs 80-85% av radioaktiviteten i plasma av oförändrat irbesartan. Irbesartan metaboliseras i levern via glukuronidkonjugering och oxidering. Huvudmetabolit i plasma är irbesartanglukuronid (cirka 6%). *In vitro*-studier visar att irbesartan primärt oxideras av cytokrom P450 enzymet CYP2C9; isoenzymet CYP3A4 har försumbar effekt. Irbesartan och dess metaboliter elimineras både via gallan och urinen. Efter antingen oral eller intravenös administrering av ^{14}C -irbesartan återfinns cirka 20% av radioaktiviteten i urinen och resterande del i feces. Mindre än 2% av dosen utsöndras som oförändrat irbesartan i urinen. Hydroklortiazid metaboliseras ej men utsöndras snabbt genom njurarna. Minst 61% av oral dos elimineras oförändrad inom 24 timmar. Hydroklortiazid passerar placenta-, men ej blodhjärnbarriären, och utsöndras i bröstmjolk.

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Irbesartan/hydroklortiazid: den potentiella toxiciteten av irbesartan/hydroklortiazid kombinationen efter oral administrering utvärderades hos råttor och macaque-apor i studier på upp till 6 månader. Inga toxikologiska fynd av betydelse för terapeutisk användning hos människor sågs. Följande förändringar, observerade hos råttor och macaque-apor, som fick irbesartan/hydroklortiazid i kombinationen 10/10 och 90/90 mg/kg/dag, sågs också med ett av de två läkemedlen enbart och/eller var sekundära till minskningen i blodtryck (inga signifikanta toxikologiska interaktioner observerades):

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

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

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

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

Irbesartan: inga tecken på systemtoxicitet eller onormal toxicitet på målorgan förelåg vid kliniskt relevanta doser. I icke-kliniska säkerhetsstudier orsakade höga doser av irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos råttor och ≥ 100 mg/kg/dag hos macaque-apor) en sänkning av laboratorievärden för röda blodkroppar (erytrocyter, hemoglobin, hemotokrit). Hos råttor och macaque-apor inducerade irbesartan i mycket höga doser (≥ 500 mg/kg/dag) degenerativa förändringar i njurarna (såsom interstitiell nefrit, tubulär dilatation, basofila tubuli, ökade plasmakoncentrationer av urinämne och kreatinin) vilka anses sekundära till den hypotensiva effekten av läkemedlet som medförde minskad renal perfusion. Vidare inducerade irbesartan hyperplasi/hypertrofi av de juxtaglomerulära cellerna (hos råttor vid doser ≥ 90 mg/kg/dag, hos macaque-apor vid doser på ≥ 10 mg/kg/dag). Alla dessa förändringar ansågs orsakade av den farmakologiska effekten av irbesartan. Vid terapeutiska doser av irbesartan till människa, synes hyperplasin/hypertrofin av de juxtaglomerulära cellerna ej ha någon relevans.

Det fanns inga tecken på mutagenicitet, klastogenicitet eller karcinogenicitet.

Djurstudier med irbesartan visade på råttfoster övergående toxiska effekter (förstorat njurbäcken, hydroureter eller subkutan ödem), som försvann efter födseln. Hos kaniner observerades abort eller tidig resorption vid doser, som hos modern orsakade signifikant toxicitet inklusive död. Inga teratogena effekter sågs hos råttor eller kanin.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium

Pregelatiniserad majsstärkelse

Kiseldioxid

Magnesiumstearat

Röd och gul järnoxid

Filmdragering:

Laktosmonohydrat

Hypromellos

Titandioxid

Makrogol 3350

Röd och svart järnoxid

Karnaubavax

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartonger med 14 filmdragerade tabletter; 1 blisterkarta med 14 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 28 filmdragerade tabletter; 2 blisterkartor med 14 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 56 filmdragerade tabletter; 4 blisterkartor med 14 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 84 filmdragerade tabletter; 6 blisterkartor med 14 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 98 filmdragerade tabletter; 7 blisterkartor med 14 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 56 x 1 filmdragerade tabletter; 7 blisterkartor med vardera 8 x 1 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie perforerad endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH - Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/369/023-028

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 19 januari 2007

Datum för senaste förnyelse:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida <http://www.emea.europa.eu/>

BILAGA II

- A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM
ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel skall namn på och adress till innehavaren av tillverkningsstillståndet som ansvarar för frisläppandet av den relevanta satsen anges.

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÄLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Receptbelagt läkemedel

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

- **ÖVRIGA VILLKOR**

PSUR cykeln för Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS är samordnad med den korsrefererade produkten, KARVEZIDE, tills något annat anges.

Farmakovigilanssystem

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste säkerställa att det farmakovigilanssystem som beskrivs i version 3.0 i Modul 1.8.1 i ansökan om marknadsföringstillstånd, finns på plats och fungerar innan och under den tid produkten är på marknaden.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

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

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

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

Varje tablett innehåller: irbesartan 150 mg och hydroklortiazid 12,5 mg

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: innehåller även laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Irbesartan Hydrochlorethiazide BMS 150 mg/12,5 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

14-28-56-98 tabletter:

Må
Ti
On
To
Fr
Lö
Sö

56 x 1 tabletter:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

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

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

Varje tablett innehåller: irbesartan 300 mg och hydroklortiazid 12,5 mg

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: innehåller även laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

14-28-56-98 tabletter:

Må
Ti
On
To
Fr
Lö
Sö

56 x 1 tabletter:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

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

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

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

Varje tablett innehåller: irbesartan 150 mg och hydroklortiazid 12,5 mg

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: innehåller även laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

14-28-56-84-98 tabletter:

Må
Ti
On
To
Fr
Lö
Sö

56 x 1 tabletter:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

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

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

Varje tablett innehåller: irbesartan 300 mg och hydroklortiazid 12,5 mg

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: innehåller även laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

14-28-56-84-98 tabletter:

Må
Ti
On
To
Fr
Lö
Sö

56 x 1 tabletter:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

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

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

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

Varje tablett innehåller: irbesartan 300 mg och hydroklortiazid 25 mg

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: innehåller även laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

14-28-56-84-98 tabletter:

Må
Ti
On
To
Fr
Lö
Sö

56 x 1 tabletter:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletter
irbesartan/hydroklortiazid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS är och vad det används för
2. Innan du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Hur du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS är en kombination av två aktiva ämnen, irbesartan och hydroklortiazid.

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

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS används för att behandla högt blodtryck, då behandling med enbart irbesartan eller hydroklortiazid ej givit tillräcklig kontroll av blodtrycket.

2. INNAN DU TAR IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Ta inte Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- om du är **allergisk** (överkänslig) mot irbesartan eller något av övriga innehållsämnen i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- om du är **allergisk** (överkänslig) mot hydroklortiazid eller mot någon annan sulfonamidbaserad medicin
- Gravida kvinnor ska inte använda Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS under de 6 sista månaderna av graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, se Graviditet och amning)
- om du har **allvarliga lever- eller njurproblem**
- om du har **svårigheter att 'kasta vatten'**
- om din läkare bedömer att du har ett tillstånd som förknippas med **ihållande höga kalciumnivåer eller låga kaliumnivåer i blodet**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bör inte ges till barn eller ungdomar (under 18 år).

Var särskilt försiktig med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Tala om för din läkare om något av följande gäller för dig:

- om du får **kraftig kräkning eller diarré**
- om du lider av **njurproblem** eller har ett **njurtransplantat**
- om du lider av **hjärtproblem**
- om du lider av **leverproblem**
- om du lider av **diabetes**
- om du lider av **lupus erytematosus** (också känt som lupus eller SLE)
- om du lider av **primär aldosteronism** (ett tillstånd förknippat med hög produktion av hormonet aldosteron, vilket orsakar minskad utsöndring av natrium och i sin tur en förhöjning av blodtrycket)

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

Du bör också tala om för din läkare:

- om du står på **saltfattig diet**
- om du har symtom som **onormal törst, muntorrhet, allmän svaghet, sömnlighet, muskelvärk eller -kramp, illamående, kräkning**, eller en **onormalt snabb hjärtfrekvens** vilket kan indikera en alltför stark effekt av hydroklortiazid (som finns i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- om du märker ökad **solkänslighet hos huden**, som blir bränd (med rodnad, klåda, svullnad, blåsbildning) snabbare än vanligt
- om du skall **opereras** eller **få narkos**

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

Användning av andra läkemedel:

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

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

Du kan behöva gå på blodprovskontroller om du tar:

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

Det är också viktigt att tala om för din läkare om du tar andra mediciner för att sänka blodtrycket, steroider, läkemedel för att behandla cancer, smärtstillande eller medel mot ledinflammationer.

Intag av Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS med mat och dryck

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kan tas med eller utan föda.

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

Graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

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

Körförmåga och användning av maskiner

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

Viktig information om något innehållsämne i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter (t ex laktos), bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. HUR DU TAR IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Ta alltid Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS enligt läkarens anvisningar. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dosering

Den vanliga dosen av Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS är en eller två tabletter dagligen. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ordinerar vanligtvis av din läkare när tidigare behandling mot högt blodtryck inte sänkte ditt blodtryck tillräckligt. Din läkare talar om för dig hur du skall byta från tidigare behandling till Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Intag

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

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

Om du har tagit för stor mängd av Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

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

Barn bör inte ta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bör inte ges till barn under 18 år. Kontakta omedelbart din läkare om ett barn sväljer några tabletter.

Om du har glömt att ta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

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

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

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kan kräva medicinsk behandling.

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

Biverkningar som rapporterades i kliniska prövningar hos patienter som behandlades med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS var:

Vanliga biverkningar (drabbar 1 till 10 användare av 100)

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

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

Mindre vanliga biverkningar (drabbar 1 till 10 användare av 1000)

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

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

Biverkningar som rapporterats efter det att Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS har kommit ut på marknaden, Frekvensen av dessa biverkningar är inte känd. Biverkningarna är: huvudvärk, ringningar i öronen, hosta, smakförändringar, matsmältningsbesvär, led- och muskelsmärter, störd leverfunktion och nedsatt njurfunktion, ökade nivåer av kalium i blodet och allergiska reaktioner som hudutslag, nässelfeber, svullnad av ansikte, läppar, mun tunga eller hals.

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

Biverkningar som förknippas med enbart irbersartan

I tillägg till de biverkningar som beskrivs ovan, har också bröstsmärter rapporterats.

Biverkningar som förknippas med enbart hydroklortiazid

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

urinen; ökade nivåer av vissa typer av blodfetter; höga urinsyrenivåer i blodet, något som kan orsaka gikt.

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

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på blistern efter "Utg.dat" respektive "EXP". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är irbesartan och hydroklortiazid. Varje tablett Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg innehåller 150 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid.
- Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, laktosmonohydrat, magnesiumstearat, kolloidal vattenhaltig kiseldioxid, pregelatiniserad majsstärkelse, röd och gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tablett är persikofärgad, bikonvex, oval, med ett hjärta inpräglad på ena sidan och nummer 2775 ingraverat på den andra sidan.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletter tillhandahålls i blisterförpackningar på 14, 28, 56 och 98 tabletter. Endosförpackningar (tryckförpackningar) på 56 x 1 tablett finns också tillgängliga för användning på sjukhus.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

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

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Denna bipacksedel godkändes senast den

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida <http://www.emea.europa.eu/>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletter
irbesartan/hydroklortiazid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS är och vad det används för
2. Innan du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Hur du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS är en kombination av två aktiva ämnen, irbesartan och hydroklortiazid.

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

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS används för att behandla högt blodtryck, då behandling med enbart irbesartan eller hydroklortiazid ej givit tillräcklig kontroll av blodtrycket.

2. INNAN DU TAR IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Ta inte Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- om du är **allergisk** (överkänslig) mot irbesartan eller något av övriga innehållsämnen i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- om du är **allergisk** (överkänslig) mot hydroklortiazid eller mot någon annan sulfonamidbaserad medicin
- Gravida kvinnor ska inte använda Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS under de 6 sista månaderna av graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, se Graviditet och amning)
- om du har **allvarliga lever- eller njurproblem**
- om du har **svårigheter att 'kasta vatten'**
- om din läkare bedömer att du har ett tillstånd som förknippas med **ihållande höga kalciumnivåer eller låga kaliumnivåer i blodet**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bör inte ges till barn eller ungdomar (under 18 år).

Var särskilt försiktig med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Tala om för din läkare om något av följande gäller för dig:

- om du får **kraftig kräkning eller diarré**
- om du lider av **njurproblem** eller har ett **njurtransplantat**
- om du lider av **hjärtproblem**
- om du lider av **leverproblem**
- om du lider av **diabetes**
- om du lider av **lupus erytematosus** (också känt som lupus eller SLE)
- om du lider av **primär aldosteronism** (ett tillstånd förknippat med hög produktion av hormonet aldosteron, vilket orsakar minskad utsöndring av natrium och i sin tur en förhöjning av blodtrycket)

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

Du bör också tala om för din läkare:

- om du står på **saltfattig diet**
- om du har symtom som **onormal törst, muntorrhet, allmän svaghet, sömnlighet, muskelvärk eller -kramp, illamående, kräkning**, eller en **onormalt snabb hjärtfrekvens** vilket kan indikera en alltför stark effekt av hydroklortiazid (som finns i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- om du märker ökad **solkänslighet hos huden**, som blir bränd (med rodnad, klåda, svullnad, blåsbildning) snabbare än vanligt
- om du skall **opereras** eller **få narkos**

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

Användning av andra läkemedel:

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

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

Du kan behöva gå på blodprovskontroller om du tar:

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

Det är också viktigt att tala om för din läkare om du tar andra mediciner för att sänka blodtrycket, steroider, läkemedel för att behandla cancer, smärtstillande eller medel mot ledinflammationer.

Intag av Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS med mat och dryck

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kan tas med eller utan föda.

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

Graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

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

Körförmåga och användning av maskiner

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

Viktig information om något innehållsämne i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter (t ex laktos), bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. HUR DU TAR IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Ta alltid Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS enligt läkarens anvisningar. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dosering

Den vanliga dosen av Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS är en tablett dagligen. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ordinerar vanligtvis av din läkare när tidigare behandling mot högt blodtryck inte sänkte ditt blodtryck tillräckligt. Din läkare talar om för dig hur du skall byta från tidigare behandling till Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Intag

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

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

Om du har tagit för stor mängd av Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

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

Barn bör inte ta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bör inte ges till barn under 18 år. Kontakta omedelbart din läkare om ett barn sväljer några tabletter.

Om du har glömt att ta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

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

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

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kan kräva medicinsk behandling.

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

Biverkningar som rapporterades i kliniska prövningar hos patienter som behandlades med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS var:

Vanliga biverkningar (drabbar 1 till 10 användare av 100)

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

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

Mindre vanliga biverkningar (drabbar 1 till 10 användare av 1000)

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

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

Biverkningar som rapporterats efter det att Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS har kommit ut på marknaden, Frekvensen av dessa biverkningar är inte känd. Biverkningarna är: huvudvärk, ringningar i öronen, hosta, smakförändringar, matsmältningsbesvär, led- och muskelsmärter, störd leverfunktion och nedsatt njurfunktion, ökade nivåer av kalium i blodet och allergiska reaktioner som hudutslag, nässelfeber, svullnad av ansikte, läppar, mun tunga eller hals.

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

Biverkningar som förknippas med enbart irbersartan

I tillägg till de biverkningar som beskrivs ovan, har också bröstsmärter rapporterats.

Biverkningar som förknippas med enbart hydroklortiazid

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

urinen; ökade nivåer av vissa typer av blodfetter; höga urinsyrenivåer i blodet, något som kan orsaka gikt.

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

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på blistern efter "Utg.dat" respektive "EXP". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är irbesartan och hydroklortiazid. Varje tablett Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg innehåller 300 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid.
- Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, laktosmonohydrat, magnesiumstearat, kolloidal vattenhaltig kiseldioxid, pregelatiniserad majsstärkelse, röd och gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tablett är persikofärgad, bikonvex, oval, med ett hjärta inpräglad på ena sidan och nummer 2776 ingraverat på den andra sidan.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletter tillhandahålls i blisterförpackningar på 14, 28, 56 och 98 tabletter. Endosförpackningar (tryckförpackningar) på 56 x 1 tablett finns också tillgängliga för användning på sjukhus.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

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

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Denna bipacksedel godkändes senast den

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida <http://www.emea.europa.eu/>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
irbesartan/hydroklortiazid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS är och vad det används för
2. Innan du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Hur du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS är en kombination av två aktiva ämnen, irbesartan och hydroklortiazid.

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

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS används för att behandla högt blodtryck, då behandling med enbart irbesartan eller hydroklortiazid ej givit tillräcklig kontroll av blodtrycket.

2. INNAN DU TAR IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Ta inte Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- om du är **allergisk** (överkänslig) mot irbesartan eller något av övriga innehållsämnen i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- om du är **allergisk** (överkänslig) mot hydroklortiazid eller mot något annan sulfonamidbaserad medicin
- Gravida kvinnor ska inte använda Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS under de 6 sista månaderna av graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, se Graviditet och amning).
- om du har **allvarliga lever- eller njurproblem**
- om du har **svårigheter att 'kasta vatten'**
- om din läkare bedömer att du har ett tillstånd som förknippas med **ihållande höga kalciumnivåer eller låga kaliumnivåer i blodet**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bör inte ges till barn eller ungdomar (under 18 år).

Var särskilt försiktig med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Tala om för din läkare om något av följande gäller för dig:

- om du får **kraftig kräkning eller diarré**
- om du lider av **njurproblem** eller har ett **njurtransplantat**
- om du lider av **hjärtproblem**
- om du lider av **leverproblem**
- om du lider av **diabetes**
- om du lider av **lupus erytematosus** (också känt som lupus eller SLE)
- om du lider av **primär aldosteronism** (ett tillstånd förknippat med hög produktion av hormonet aldosteron, vilket orsakar minskad utsöndring av natrium och i sin tur en förhöjning av blodtrycket)

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

Du bör också tala om för din läkare:

- om du står på **saltfattig diet**
- om du har symtom som **onormal törst, muntorrhet, allmän svaghet, sömnlighet, muskelvärk eller -kramp, illamående, kräkning**, eller en **onormalt snabb hjärtfrekvens** vilket kan indikera en alltför stark effekt av hydroklortiazid (som finns i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- om du märker ökad **solkänslighet hos huden**, som blir bränd (med rodnad, klåda, svullnad, blåsbildning) snabbare än vanligt
- om du **skall opereras** eller **få narkos**

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

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

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

Du kan behöva gå på blodprovskontroller om du tar:

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

Det är också viktigt att tala om för din läkare om du tar andra mediciner för att sänka blodtrycket, steroider, läkemedel för att behandla cancer, smärtstillande eller medel mot ledinflammationer.

Intag av Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS med mat och dryck

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kan tas med eller utan föda.

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

Graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

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

Körförmåga och användning av maskiner

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

Viktig information om något innehållsämne i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter (t ex laktos), bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. HUR DU TAR IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Ta alltid Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS enligt läkarens anvisningar. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dosering

Den vanliga dosen av Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS är en eller två tabletter dagligen. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ordinerar vanligtvis av din läkare när tidigare behandling mot högt blodtryck inte sänkte ditt blodtryck tillräckligt. Din läkare talar om för dig hur du skall byta från tidigare behandling till Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Intag

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

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

Om du har tagit för stor mängd av Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

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

Barn bör inte ta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bör inte ges till barn under 18 år. Kontakta omedelbart din läkare om ett barn sväljer några tabletter.

Om du har glömt att ta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

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

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

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kan kräva medicinsk behandling.

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

Biverkningar som rapporterades i kliniska prövningar hos patienter som behandlades med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS var:

Vanliga biverkningar (drabbar 1 till 10 användare av 100)

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

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

Mindre vanliga biverkningar (drabbar 1 till 10 användare av 1000)

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

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

Biverkningar som rapporterats efter det att Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS har kommit ut på marknaden

Frekvensen av dessa biverkningar är inte känd. Biverkningarna är: huvudvärk, ringningar i öronen, hosta, smakförändringar, matsmältningsbesvär, led- och muskelsmärter, störd leverfunktion och nedsatt njurfunktion, ökade nivåer av kalium i blodet och allergiska reaktioner som hudutslag, nässelfeber, svullnad av ansikte, läppar, mun, tunga eller hals.

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

Biverkningar som förknippas med enbart irbersartan

I tillägg till de biverkningar som beskrivs ovan, har också bröstsmärter rapporterats.

Biverkningar som förknippas med enbart hydroklortiazid

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

urinen; ökade nivåer av vissa typer av blodfetter; höga urinsyrenivåer i blodet, något som kan orsaka gikt.

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

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på blistern efter "Utg.dat" respektive "EXP". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är irbesartan och hydroklortiazid. Varje filmdragerad tablett Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg innehåller 150 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid.
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, hypromellos, kiseldioxid, magnesiumstearat, titandioxid, makrogol 3000, röd och gul järnoxid, karnaubavax.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg filmdragerad tablett är persikofärgad, bikonvex, oval, med ett hjärta inpräglad på ena sidan och nummer 2875 ingraverat på den andra sidan.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter tillhandahålls i blisterförpackningar på 14, 28, 56, 84 och 98 tabletter. Endosförpackningar (tryckförpackningar) på 56 x 1 tabletter finns också tillgängliga för användning på sjukhus.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

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

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Denna bipacksedel godkändes senast den

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida <http://www.emea.europa.eu/>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
irbesartan/hydroklortiazid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS är och vad det används för
2. Innan du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Hur du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS är en kombination av två aktiva ämnen, irbesartan och hydroklortiazid.

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

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS används för att behandla högt blodtryck, då behandling med enbart irbesartan eller hydroklortiazid ej givit tillräcklig kontroll av blodtrycket.

2. INNAN DU TAR IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Ta inte Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- om du är **allergisk** (överkänslig) mot irbesartan eller något av övriga innehållsämnen i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- om du är **allergisk** (överkänslig) mot hydroklortiazid eller mot något annan sulfonamidbaserad medicin
- Gravida kvinnor ska inte använda Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS under de 6 sista månaderna av graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, se Graviditet och amning).
- om du har **allvarliga lever- eller njurproblem**
- om du har **svårigheter att 'kasta vatten'**
- om din läkare bedömer att du har ett tillstånd som förknippas med **ihållande höga kalciumnivåer eller låga kaliumnivåer i blodet**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bör inte ges till barn eller ungdomar (under 18 år).

Var särskilt försiktig med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Tala om för din läkare om något av följande gäller för dig:

- om du får **kraftig kräkning eller diarré**
- om du lider av **njurproblem** eller har ett **njurtransplantat**
- om du lider av **hjärtproblem**
- om du lider av **leverproblem**
- om du lider av **diabetes**
- om du lider av **lupus erytematosus** (också känt som lupus eller SLE)
- om du lider av **primär aldosteronism** (ett tillstånd förknippat med hög produktion av hormonet aldosteron, vilket orsakar minskad utsöndring av natrium och i sin tur en förhöjning av blodtrycket)

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

Du bör också tala om för din läkare:

- om du står på **saltfattig diet**
- om du har symtom som **onormal törst, muntorrhet, allmän svaghet, sömnlighet, muskelvärk eller -kramp, illamående, kräkning**, eller en **onormalt snabb hjärtfrekvens** vilket kan indikera en alltför stark effekt av hydroklortiazid (som finns i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- om du märker ökad **solkänslighet hos huden**, som blir bränd (med rodnad, klåda, svullnad, blåsbildning) snabbare än vanligt
- om du **skall opereras** eller **få narkos**

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

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

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

Du kan behöva gå på blodprovskontroller om du tar:

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

Det är också viktigt att tala om för din läkare om du tar andra mediciner för att sänka blodtrycket, steroider, läkemedel för att behandla cancer, smärtstillande eller medel mot ledinflammationer.

Intag av Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS med mat och dryck

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kan tas med eller utan föda.

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

Graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

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

Körförmåga och användning av maskiner

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

Viktig information om något innehållsämne i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter (t ex laktos), bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. HUR DU TAR IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Ta alltid Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS enligt läkarens anvisningar. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dosering

Den vanliga dosen av Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS är en tablett dagligen. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ordinerar vanligtvis av din läkare när tidigare behandling mot högt blodtryck inte sänkte ditt blodtryck tillräckligt. Din läkare talar om för dig hur du skall byta från tidigare behandling till Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Intag

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

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

Om du har tagit för stor mängd av Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

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

Barn bör inte ta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bör inte ges till barn under 18 år. Kontakta omedelbart din läkare om ett barn sväljer några tabletter.

Om du har glömt att ta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

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

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

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kan kräva medicinsk behandling.

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

Biverkningar som rapporterades i kliniska prövningar hos patienter som behandlades med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS var:

Vanliga biverkningar (drabbar 1 till 10 användare av 100)

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

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

Mindre vanliga biverkningar (drabbar 1 till 10 användare av 1000)

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

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

Biverkningar som rapporterats efter det att Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS har kommit ut på marknaden

Frekvensen av dessa biverkningar är inte känd. Biverkningarna är: huvudvärk, ringningar i öronen, hosta, smakförändringar, matsmältningsbesvär, led- och muskelsmärter, störd leverfunktion och nedsatt njurfunktion, ökade nivåer av kalium i blodet och allergiska reaktioner som hudutslag, nässelfeber, svullnad av ansikte, läppar, mun, tunga eller hals.

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

Biverkningar som förknippas med enbart irbersartan

I tillägg till de biverkningar som beskrivs ovan, har också bröstsmärter rapporterats.

Biverkningar som förknippas med enbart hydroklortiazid

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

urinen; ökade nivåer av vissa typer av blodfetter; höga urinsyrenivåer i blodet, något som kan orsaka gikt.

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

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på blistern efter "Utg.dat" respektive "EXP". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är irbesartan och hydroklortiazid. Varje filmdragerad tablett Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg innehåller 300 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid.
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, hypromellos, kiseldioxid, magnesiumstearat, titandioxid, makrogol 3000, röd och gul järnoxid, karnaubavax.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg filmdragerad tablett är persikofärgad, bikonvex, oval, med ett hjärta inpräglad på ena sidan och nummer 2876 ingraverat på den andra sidan.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter tillhandahålls i blisterförpackningar på 14, 28, 56, 84 och 98 tabletter. Endosförpackningar (tryckförpackningar) på 56 x 1 tabletter finns också tillgängliga för användning på sjukhus.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

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

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELM KFT.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELM KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

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

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Denna bipacksedel godkändes senast den

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida <http://www.emea.europa.eu/>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg filmdragerade tabletter
irbesartan/hydroklortiazid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS är och vad det används för
2. Innan du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Hur du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS är en kombination av två aktiva ämnen, irbesartan och hydroklortiazid.

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

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS används för att behandla högt blodtryck, då behandling med enbart irbesartan eller hydroklortiazid ej givit tillräcklig kontroll av blodtrycket.

2. INNAN DU TAR IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Ta inte Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- om du är **allergisk** (överkänslig) mot irbesartan eller något av övriga innehållsämnen i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- om du är **allergisk** (överkänslig) mot hydroklortiazid eller mot något annan sulfonamidbaserad medicin
- Gravida kvinnor ska inte använda Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS under de 6 sista månaderna av graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, se Graviditet och amning).
- om du har **allvarliga lever- eller njurproblem**
- om du har **svårigheter att 'kasta vatten'**
- om din läkare bedömer att du har ett tillstånd som förknippas med **ihållande höga kalciumnivåer eller låga kaliumnivåer i blodet**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bör inte ges till barn eller ungdomar (under 18 år).

Var särskilt försiktig med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Tala om för din läkare om något av följande gäller för dig:

- om du får **kraftig kräkning eller diarré**
- om du lider av **njurproblem** eller har ett **njurtransplantat**
- om du lider av **hjärtproblem**
- om du lider av **leverproblem**
- om du lider av **diabetes**
- om du lider av **lupus erytematosus** (också känt som lupus eller SLE)
- om du lider av **primär aldosteronism** (ett tillstånd förknippat med hög produktion av hormonet aldosteron, vilket orsakar minskad utsöndring av natrium och i sin tur en förhöjning av blodtrycket)

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

Du bör också tala om för din läkare:

- om du står på **saltfattig diet**
- om du har symtom som **onormal törst, muntorrhet, allmän svaghet, sömnlighet, muskelvärk eller -kramp, illamående, kräkning**, eller en **onormalt snabb hjärtfrekvens** vilket kan indikera en alltför stark effekt av hydroklortiazid (som finns i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- om du märker ökad **solkänslighet hos huden**, som blir bränd (med rodnad, klåda, svullnad, blåsbildning) snabbare än vanligt
- om du **skall opereras** eller **få narkos**

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

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

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

Du kan behöva gå på blodprovskontroller om du tar:

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

Det är också viktigt att tala om för din läkare om du tar andra mediciner för att sänka blodtrycket, steroider, läkemedel för att behandla cancer, smärtstillande eller medel mot ledinflammationer.

Intag av Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS med mat och dryck

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kan tas med eller utan föda.

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

Graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

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

Körförmåga och användning av maskiner

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

Viktig information om något innehållsämne i Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter (t ex laktos), bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. HUR DU TAR IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Ta alltid Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS enligt läkarens anvisningar. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dosering

Den vanliga dosen av Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS är en tablett dagligen. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ordinerar vanligtvis av din läkare när tidigare behandling mot högt blodtryck inte sänkte ditt blodtryck tillräckligt. Din läkare talar om för dig hur du skall byta från tidigare behandling till Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Intag

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

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

Om du har tagit för stor mängd av Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

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

Barn bör inte ta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bör inte ges till barn under 18 år. Kontakta omedelbart din läkare om ett barn sväljer några tabletter.

Om du har glömt att ta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

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

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

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kan kräva medicinsk behandling.

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

Biverkningar som rapporterades i kliniska prövningar hos patienter som behandlades med Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS var:

Vanliga biverkningar (drabbar 1 till 10 användare av 100)

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

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

Mindre vanliga biverkningar (drabbar 1 till 10 användare av 1000)

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

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

Biverkningar som rapporterats efter det att Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS har kommit ut på marknaden

Frekvensen av dessa biverkningar är inte känd. Biverkningarna är: huvudvärk, ringningar i öronen, hosta, smakförändringar, matsmältningsbesvär, led- och muskelsmärter, störd leverfunktion och nedsatt njurfunktion, ökade nivåer av kalium i blodet och allergiska reaktioner som hudutslag, nässelfeber, svullnad av ansikte, läppar, mun, tunga eller hals.

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

Biverkningar som förknippas med enbart irbersartan

I tillägg till de biverkningar som beskrivs ovan, har också bröstsmärter rapporterats.

Biverkningar som förknippas med enbart hydroklortiazid

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

urinen; ökade nivåer av vissa typer av blodfetter; höga urinsyrenivåer i blodet, något som kan orsaka gikt.

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

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på blistern efter "Utg.dat" respektive "EXP". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är irbesartan och hydroklortiazid. Varje filmdragerad tablett Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg innehåller 300 mg irbesartan och 25 mg hydroklortiazid.
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, hypromellos, kiseldioxid, magnesiumstearat, titandioxid, makrogol 3350, röd, gul och svart järnoxid, pregelatiniserad majsstärkelse, karnaubavax.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg filmdragerad tablett är rosa, bikonvex, oval, med ett hjärta inpräglad på ena sidan och nummer 2788 ingraverat på den andra sidan.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg filmdragerade tabletter tillhandahålls i blisterförpackningar på 14, 28, 56, 84 och 98 tabletter. Endosförpackningar (tryckförpackningar) på 56 x 1 tabletter finns också tillgängliga för användning på sjukhus.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

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

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Denna bipacksedel godkändes senast den

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida <http://www.emea.europa.eu/>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning