

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Persikofärgad, bikonvex, oval, med ett hjärta inpräglad på ena sidan och nummer 2775 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

Dosering

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva 300 mg /12,5 mg kan ges till patienter otillräckligt kontrollerade med irbesartan 300 mg eller med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg /12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg /25 mg kan ges till patienter otillräckligt kontrollerade med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva ges tillsammans med ett annat blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

P g a innehållet av hydroklortiazid rekommenderas inte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva 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

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre.

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Hypotension - Dehydrerade patienter

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva påbörjas bör dessa tillstånd korrigeras.

Njurartärstenos - Renovaskulär hypertoni

Det finns en ökad risk för allvarlig hypotension och njurinsufficiens, när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenos 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 Zentiva, bör en liknande effekt förutses.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

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

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt).

Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1). Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Nedsatt leverfunktion

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

Aorta- mitralklaffstenos, obstruktiv hypertrof kardiomyopati

Liksom med andra kärl dilaterare, 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 Zentiva.

Metabola och endokrina effekter

Tiazidterapi kan försämra glukostoleransen. Latent diabetes mellitus kan kliniskt manifesteras under tiazidbehandling. Irbesartan kan framkalla hypokalemi, särskilt hos patienter med diabetes. Hos patienter som behandlas med insulin eller antidiabetika, bör lämplig blodglukosövervakning övervägas och dosjustering av insulin eller antidiabetika kan krävas när det är indicerat (se avsnitt 4.5).

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 Zentiva, 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 Zentiva, 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 Zentiva (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 Zentiva rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Anti-dopingtest

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

Allmänt

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

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

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

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

Graviditet

Behandling med Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs) bör inte påbörjas under graviditet.

Om inte fortsatt behandling med AIIRAs anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ 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).

Choroidal effusion, akut myopi och akut sekundär trångvinkelglaukom

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

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklortiazid (HCTZ) har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret. Fotosensibiliserande effekter av HCTZ kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC.

Patienter som tar HCTZ ska informeras om risken för NMSC och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesioner. Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesioner ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av HCTZ kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).

Akut respiratorisk toxicitet

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symtom hör dyspné, feber, försämrad lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Intestinalt angioödem

Intestinalt angioödem har rapporterats hos patienter som behandlas med angiotensin II-receptorantagonister, inklusive irbesartan (se avsnitt 4.8). Dessa patienter uppvisade följande symtom: buksmärtor, illamående, kräkningar och diarré. Symtomen försvann efter utsättning av angiotensin II-receptorantagonister. Om intestinalt angioödem diagnostiseras ska behandlingen med irbesartan avbrytas och lämplig monitorering påbörjas tills symtomen helt försvunnit.

Hjälpämnen

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra antihypertensiva medel

Den antihypertensiva effekten av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 inledes såvida inte den minskade plasmavolymen korrigerats först (se avsnitt 4.4).

Läkemedel innehållande aliskiren och ACE-hämmare

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

Litium

Reversibla ökningar 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 Zentiva. Därför är kombinationen av litium och Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inte att rekommendera (se avsnitt 4.4). Om kombinationen bedöms nödvändig rekommenderas noggrann kontroll av serumlitiumnivåerna.

Läkemedel som påverkar kalium

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

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

Läkemedel som påverkas av serumkaliumförändringar

Periodisk kontroll av serumkaliumnivåerna rekommenderas när Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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.

Repaglinid

Irbesartan har potential att hämma OATP1B1. I en klinisk studie, rapporterades det att irbesartan ökade C_{max} och AUC för repaglinid (OATP1B1-substrat) 1,8-faldigt respektive 1,3-faldigt, när det administrerades 1 timme före repaglinid. I en annan studie rapporterades ingen relevant farmakokinetisk interaktion när de två läkemedlen administrerades samtidigt. Därför kan dosjustering av antidiabetisk behandling såsom repaglinid krävas (se avsnitt 4.4)

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 kolestipolresiner: absorptionen av hydroklortiazid försämras i närvaro av anjonbytare. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva bör tas minst en timme före eller fyra timmar efter dessa läkemedel;

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

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

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

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

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

Medel mot gikt: dosjusteringar av läkemedel mot gikt kan bli nödvändiga då hydroklortiazid kan höja urinsyranivåerna i serum. Dosökning av probenecid eller 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;

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRAs)

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).

Hydroklortiazid

Det finns begränsad erfarenhet av hydroklortiazidbehandling under graviditet, särskilt under den första trimestern. Data från djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placentan. Baserat på hydroklortiazids farmakologiska verkningsmekanism kan användning under den andra och tredje trimestern påverka placentaperfusionen negativt och ge oönskade effekter på foster och nyfödda såsom ikterus, elektrolyttrubbningar och trombocytopeni.

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

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

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

Amning

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA)

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

Det är okänt om irbesartan eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

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

Hydroklortiazid

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller använda maskiner. Baserat på dess farmakodynamiska egenskaper är det ej troligt att Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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

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

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

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). 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
	Vanliga:	yrsel

<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	ortostatisk yrsel huvudvärk
<i>Öron och balansorgan:</i>	Ingen känd frekvens:	tinnitus
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:</i>	Ingen känd frekvens:	hosta
<i>Magtarmkanalen:</i>	Vanliga: Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	illamående/kräkningar diarré dyspepsi, dysgeusi
<i>Njurar och urinvägar:</i>	Vanliga: Ingen känd frekvens:	förändrad miktion 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>Blodkärler:</i>	Mindre vanliga:	rodnad
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Vanliga:	trötthet
<i>Immunsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	fall av överkänslighetsreaktioner såsom angioödem, hudutslag och urtikaria
<i>Lever och gallvägar:</i>	Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	gulsot hepatit, störd leverfunktion
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel:</i>	Mindre vanliga:	sexuell dysfunktion, förändring av libido

Ytterligare information om de enskilda substanserna

Förutom de biverkningar som listats ovan för kombinationsprodukten kan andra biverkningar, som tidigare rapporterats för någon av de enskilda komponenterna, utgöra möjliga biverkningar för Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Tabell 2 och 3 nedan beskriver biverkningar som rapporterats för de enskilda komponenterna i Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

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

<i>Blodet och lymfsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	anemi, trombocytopeni
<i>Magtarmkanalen:</i>	Sällsynt:	intestinalt angioödem
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Mindre vanliga:	bröstsmärtor
<i>Immunsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	Anafylaktisk reaction inclusive anafylaktisk chock
<i>Metabolism och nutrition:</i>	Ingen känd frekvens:	hypoglykemi

Tabell 3: Biverkningar 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, akut myopi och akut sekundär trångvinkelglaukom, choroidal effusion
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:</i>	Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	akut andnödssyndrom (se avsnitt 4.4) 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
<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper):</i>	Ingen känd frekvens:	icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)

Icke-melanom hudcancer

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

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

Överdoserings med hydroklortiazid är associerad med elektrolytutarmning (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) och dehydrering som ett resultat av alltför stark diures. De vanligaste tecknen och symtomen på överdosering är illamående och dåsigheit. 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-receptorblockerare (ARB) och diuretika, ATC-kod: C09DA04.

Verkningsmekanism

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 ökning 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

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

Hos patienter som inte adekvat kunnat kontrolleras på 25 mg hydroklortiazid enbart, ger tillägg av irbesartan en ytterligare placebo-korrigerad systolisk/diastolisk reduktion av blodtrycket på i medeltal 11,1/7,2 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 Zentiva har "Rebound"-hypertoni ej observerats med irbesartan eller hydroklortiazid.

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

Det huvudsakliga syftet med denna studie var att jämföra andelen patienter vars SeDBP var kontrollerat (SeDBP $<$ 90 mmHg) efter 5 veckors behandling. Fyrtiosju procent (47,2%) av patienterna som fick kombinationsbehandling nådde dalvärde SeDBP $<$ 90 mmHg jämfört med 33,2% av patienterna som fick irbesartan ($p = 0,0005$). Blodtrycket vid baslinjen var i genomsnitt cirka 172/113 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.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

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

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

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

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

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

Icke-melanom hudcancer

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativt) associerades med enjusterad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68-4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-responssamband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för HCTZ: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0-4,9) för hög användning ($\sim 25\,000$ mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7-10,5) för den högsta kumulativa dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se även avsnitt 4.4)

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Irbesartan och hydroklortiazid är oralt verksamma läkemedel som inte kräver biotransformering för att utöva aktivitet. Efter oral administrering av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva är den absoluta biotillgängligheten 60-80% och 50-80% för irbesartan respektive hydroklortiazid. Föda påverkar ej biotillgängligheten av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. 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 (erytrocyter, 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.

I studier på han- och honråttor påverkades inte fertiliteten eller den reproduktiva förmågan, inte heller vid orala doser av irbesartan som orsakade viss parental toxicitet (från 50 till 650 mg/kg/dag), inklusive mortalitet vid den högsta dosen. Ingen signifikant påverkan av antalet gulkroppar, implantationer eller levande foster observerades. Irbesartan påverkade inte avkommans överlevnad, utveckling eller reproduktion. Djuurstudier visar att radioisotopmärkt irbesartan kan påvisas hos rått- och kaninfoster. Irbesartan utsöndras i mjölken hos ammande råttor.

Djuurstudier 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

Osäkra tecken på genotoxicitet eller karcinogenicitet setts i en del experimentella modeller.

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 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 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 28 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 56 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 98 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 56 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

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prag 10

Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/377/001-005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 januari 2007

Datum för den senaste förnyelsen: 27 februari 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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

1. LÄKEMEDELST NAMN

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Persikofärgad, bikonvex, oval, med ett hjärta inpräglad på ena sidan och nummer 2776 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

Dosering

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva 300 mg /12,5 mg kan ges till patienter otillräckligt kontrollerade med irbesartan 300 mg eller med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg /12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg /25 mg kan ges till patienter otillräckligt kontrollerade med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva ges tillsammans med ett annat blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

P g a innehållet av hydroklortiazid rekommenderas inte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva 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

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre.

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Hypotension - Dehydrerade patienter

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva, bör en liknande effekt förutses.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

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

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt).

Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1). Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Nedsatt leverfunktion

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

Aorta- mitralklaffstenos, obstruktiv hypertrof kardiomyopati

Liksom med andra kärl dilaterare, 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 Zentiva.

Metabola och endokrina effekter

Tiazidterapi kan försämra glukostoleransen. Latent diabetes mellitus kan kliniskt manifesteras under tiazidbehandling. Irbesartan kan framkalla hypokalemi, särskilt hos patienter med diabetes. Hos patienter som behandlas med insulin eller antidiabetika, bör lämplig blodglukosövervakning övervägas och dosjustering av insulin eller antidiabetika kan krävas när det är indicerat (se avsnitt 4.5).

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 Zentiva, 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 Zentiva, 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 Zentiva (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 Zentiva rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Anti-dopingtest

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

Allmänt

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

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

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

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

Graviditet

Behandling med Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs) bör inte påbörjas under graviditet.

Om inte fortsatt behandling med AIIRAs anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ 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).

Choroidal effusion, akut myopi och akut sekundär trångvinkelglaukom

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

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklortiazid (HCTZ) har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret. Fotosensibiliserande effekter av HCTZ kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC.

Patienter som tar HCTZ ska informeras om risken för NMSC och rådats att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesioner. Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesioner ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av HCTZ kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).

Akut respiratorisk toxicitet

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symtom hör dyspné, feber, försämrad lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Intestinalt angioödem

Intestinalt angioödem har rapporterats hos patienter som behandlas med angiotensin II-receptorantagonister, inklusive irbesartan (se avsnitt 4.8). Dessa patienter uppvisade följande symtom: buksmärtor, illamående, kräkningar och diarré. Symtomen försvann efter utsättning av angiotensin II-receptorantagonister. Om intestinalt angioödem diagnostiseras ska behandlingen med irbesartan avbrytas och lämplig monitorering påbörjas tills symtomen helt försvunnit.

Hjälpämnen

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra antihypertensiva medel

Den antihypertensiva effekten av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 inledes såvida inte den minskade plasmavolymen korrigerats först (se avsnitt 4.4).

Läkemedel innehållande aliskiren och ACE-hämmare

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

Litium

Reversibla ökningar 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 Zentiva. Därför är kombinationen av litium och Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inte att rekommendera (se avsnitt 4.4). Om kombinationen bedöms nödvändig rekommenderas noggrann kontroll av serumlitiumnivåerna.

Läkemedel som påverkar kalium

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

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

Läkemedel som påverkas av serumkaliumförändringar

Periodisk kontroll av serumkaliumnivåerna rekommenderas när Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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.

Repaglinid

Irbesartan har potential att hämma OATP1B1. I en klinisk studie, rapporterades det att irbesartan ökade C_{max} och AUC för repaglinid (OATP1B1-substrat) 1,8-faldigt respektive 1,3-faldigt, när det administrerades 1 timme före repaglinid. I en annan studie rapporterades ingen relevant farmakokinetisk interaktion när de två läkemedlen administrerades samtidigt. Därför kan dosjustering av antidiabetisk behandling såsom repaglinid krävas (se avsnitt 4.4)

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 kolestipolresiner: absorptionen av hydroklortiazid försämras i närvaro av anjonbytare. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva bör tas minst en timme före eller fyra timmar efter dessa läkemedel;

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

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

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

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

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

Medel mot gikt: dosjusteringar av läkemedel mot gikt kan bli nödvändiga då hydroklortiazid kan höja urinsyranivåerna i serum. Dosökning av probenecid eller 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;

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA)

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

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas. Det finns inga kontrollerade epidemiologiska data rörande risken för 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).

Hydroklortiazid

Det finns begränsad erfarenhet av hydroklortiazidbehandling under graviditet, särskilt under den första trimestern. Data från djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placentan. Baserat på hydroklortiazids farmakologiska verkningsmekanism kan användning under den andra och tredje trimestern påverka placentaperfusionen negativt och ge oönskade effekter på foster och nyfödda såsom ikterus, elektrolytrubbningar och trombocytopeni.

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

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

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

Amning

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA)

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

Det är okänt om irbesartan eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

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

Hydroklortiazid

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller använda maskiner. Baserat på dess farmakodynamiska egenskaper är det ej troligt att Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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

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

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

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). 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
	Vanliga:	yrsel

<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	ortostatisk yrsel huvudvärk
<i>Öron och balansorgan:</i>	Ingen känd frekvens:	tinnitus
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:</i>	Ingen känd frekvens:	hosta
<i>Magtarmkanalen:</i>	Vanliga: Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	illamående/kräkningar diarré dyspepsi, dysgeusi
<i>Njurar och urinvägar:</i>	Vanliga: Ingen känd frekvens:	förändrad miktion 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>Blodkärler:</i>	Mindre vanliga:	rodnad
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Vanliga:	trötthet
<i>Immunsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	fall av överkänslighetsreaktioner såsom angioödem, hudutslag och urtikaria
<i>Lever och gallvägar:</i>	Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	gulsot hepatit, störd leverfunktion
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel:</i>	Mindre vanliga:	sexuell dysfunktion, förändring av libido

Ytterligare information om de enskilda substanserna

Förutom de biverkningar som listats ovan för kombinationsprodukten kan andra biverkningar, som tidigare rapporterats för någon av de enskilda komponenterna, utgöra möjliga biverkningar för Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Tabell 2 och 3 nedan beskriver biverkningar som rapporterats för de enskilda komponenterna i Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

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

<i>Blodet och lymfsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	anemi, trombocytopeni
<i>Magtarmkanalen:</i>	Sällsynt:	intestinalt angioödem
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Mindre vanliga:	bröstsmärtor
<i>Immunsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	Anafylaktisk reaktion inklusive anafylaktisk chock
<i>Metabolism och nutrition:</i>	Ingen känd frekvens:	hypoglykemi

Tabell 3: Biverkningar 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, akut myopi och akut sekundär trångvinkelglaukom, choroidal effusion
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i>	Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	akut andnödssyndrom (se avsnitt 4.4) 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
<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper):</i>	Ingen känd frekvens:	icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)

Icke-melanom hudcancer

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

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

Överdoserings med hydroklortiazid är associerad med elektrolytutarmning (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) och dehydrering som ett resultat av alltför stark diures. De vanligaste tecknen och symtomen på överdosering är illamående och dåsigheit. 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-receptorblockerare (ARB) och diuretika, ATC-kod: C09DA04.

Verkningsmekanism

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 ökning 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

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

Hos patienter som inte adekvat kunnat kontrolleras på 25 mg hydroklortiazid enbart, ger tillägg av irbesartan en ytterligare placebo-korrigerad systolisk/diastolisk reduktion av blodtrycket på i medeltal 11,1/7,2 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 Zentiva 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 terapivar med irbesartan/hydroklortiazid oavsett ålder eller kön. Som för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensinsystemet, har svarta hypertoniker en märkbart sämre respons på irbesartan i monoterapi. När irbesartan ges tillsammans med en låg dos hydroklortiazid (t ex 12,5 mg dagligen) är den antihypertensiva effekten hos svarta patienter i det närmaste samma som den hos icke-svarta patienter.

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

Det huvudsakliga syftet med denna studie var att jämföra andelen patienter vars SeDBP var kontrollerat (SeDBP $<$ 90 mmHg) efter 5 veckors behandling. Fyrtiosju procent (47,2%) av patienterna som fick kombinationsbehandling nådde dalvärde SeDBP $<$ 90 mmHg jämfört med 33,2% av patienterna som fick irbesartan ($p = 0,0005$). Blodtrycket vid baslinjen var i genomsnitt cirka 172/113 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.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

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

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

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

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

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

Icke-melanom hudcancer

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativt) associerades med enjusterad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68-4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-responssamband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för HCTZ: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0-4,9) för hög användning ($\sim 25\,000$ mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7-10,5) för den högsta kumulativa dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se även avsnitt 4.4)

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Irbesartan och hydroklortiazid är oralt verksamma läkemedel som inte kräver biotransformering för att utöva aktivitet. Efter oral administrering av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva är den absoluta biotillgängligheten 60-80% och 50-80% för irbesartan respektive hydroklortiazid. Föda påverkar ej biotillgängligheten av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. 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 (erytrocyter, 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.

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

Osäkra tecken på genotoxicitet eller karcinogenicitet setts i en del experimentella modeller.

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 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 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 28 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 56 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 98 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 56 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

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prag 10

Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/377/006-010

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 januari 2007

Datum för den senaste förnyelsen: 27 februari 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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

1. LÄKEMEDELST NAMN

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 med känd effekt

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

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

Dosering

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva 300 mg/12,5 mg kan ges till patienter otillräckligt kontrollerade med irbesartan 300 mg eller med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg kan ges till patienter otillräckligt kontrollerade med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva ges tillsammans med ett annat blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

P g a innehållet av hydroklortiazid rekommenderas inte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva 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

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre.

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Hypotension - Dehydrerade patienter

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva påbörjas bör dessa tillstånd korrigeras.

Njurartärstenos - Renovaskulär hypertoni

Det finns en ökad risk för allvarlig hypotension och njurinsufficiens, när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenos 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 Zentiva, bör en liknande effekt förutses.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

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

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt).

Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1). Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Nedsatt leverfunktion

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

Aorta- mitralklaffstenos, obstruktiv hypertrof kardiomyopati

Liksom med andra kärlvidlare, 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 Zentiva.

Metabola och endokrina effekter

Tiazidterapi kan försämra glukostoleransen. Latent diabetes mellitus kan kliniskt manifesteras under tiazidbehandling. Irbesartan kan framkalla hypokalemi, särskilt hos patienter med diabetes. Hos patienter som behandlas med insulin eller antidiabetika, bör lämplig blodglukosövervakning övervägas och dosjustering av insulin eller antidiabetika kan krävas när det är indicerat (se avsnitt 4.5).

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 Zentiva, innehåller.

Hyperurikemi kan förekomma eller manifest gikt kan utlösas hos vissa patienter som erhåller tiazid-behandling.

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 Zentiva, skulle hyperkalemi kunna uppkomma, särskilt vid njurinsufficiens och/eller hjärtsvikt och diabetes mellitus. Lämplig kontroll av serum-kalium hos risk-patienter rekommenderas. Kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel bör användas med försiktighet tillsammans med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva (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 Zentiva rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Anti-dopingtest

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

Allmänt

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

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

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

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

Graviditet

Behandling med Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs) bör inte påbörjas under graviditet.

Om inte fortsatt behandling med AIIRAs anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ 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).

Choroidal effusion, akut myopi och akut sekundär trångvinkelglaukom

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

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklortiazid (HCTZ) har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret. Fotosensibiliserande effekter av HCTZ kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC.

Patienter som tar HCTZ ska informeras om risken för NMSC och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesioner. Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesioner ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av HCTZ kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).

Akut respiratorisk toxicitet

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symtom hör dyspné, feber, försämrad lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Intestinalt angioödem

Intestinalt angioödem har rapporterats hos patienter som behandlas med angiotensin II-receptorantagonister, inklusive irbesartan (se avsnitt 4.8). Dessa patienter uppvisade följande symtom: buksmärtor, illamående, kräkningar och diarré. Symtomen försvann efter utsättning av angiotensin II-receptorantagonister. Om intestinalt angioödem diagnostiseras ska behandlingen med irbesartan avbrytas och lämplig monitorering påbörjas tills symtomen helt försvunnit.

Hjälpämnen

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra antihypertensiva medel

Den antihypertensiva effekten av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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).

Läkemedel innehållande aliskiren och ACE-hämmare

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

Litium

Reversibla ökningar 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 Zentiva. Därför är kombinationen av litium och Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inte att rekommendera (se avsnitt 4.4). Om kombinationen bedöms nödvändig rekommenderas noggrann kontroll av serumlitiumnivåerna.

Läkemedel som påverkar kalium

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

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

Läkemedel som påverkas av serumkaliumförändringar

Periodisk kontroll av serumkaliumnivåerna rekommenderas när Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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.

Repaglinid: irbesartan har potential att hämma OATP1B1. I en klinisk studie, rapporterades det att irbesartan ökade C_{max} och AUC för repaglinid (OATP1B1-substrat) 1,8-faldigt respektive 1,3-faldigt, när det administrerades 1 timme före repaglinid. I en annan studie rapporterades ingen relevant farmakokinetisk interaktion när de två läkemedlen administrerades samtidigt. Därför kan dosjustering av antidiabetisk behandling såsom repaglinid krävas (se avsnitt 4.4).

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 kolestipolresiner: absorptionen av hydroklortiazid försämras i närvaro av anjonbytare. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva bör tas minst en timme före eller fyra timmar efter dessa läkemedel;

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

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

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

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

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

Medel mot gikt: dosjusteringar av läkemedel mot gikt kan bli nödvändiga då hydroklortiazid kan höja urinsyranivåerna i serum. Dosökning av probenecid eller 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;

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA)

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

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas. Det finns inga kontrollerade epidemiologiska data rörande risken för 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).

Hydroklortiazid

Det finns begränsad erfarenhet av hydroklortiazidbehandling under graviditet, särskilt under den första trimestern. Data från djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placentan. Baserat på hydroklortiazids farmakologiska verkningsmekanism kan användning under den andra och tredje trimestern påverka placentaperfusionen negativt och ge oönskade effekter på foster och nyfödda såsom ikterus, elektrolyttrubbningar och trombocytopeni.

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

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

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

Amning

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA)

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

Det är okänt om irbesartan eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölks.

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

Hydroklortiazid

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller använda maskiner. Baserat på dess farmakodynamiska egenskaper är det ej troligt att Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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

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

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

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention:

mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). 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: Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	yrsel ortostatisk yrsel huvudvärk
<i>Öron och balansorgan:</i>	Ingen känd frekvens:	tinnitus
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:</i>	Ingen känd frekvens:	hosta
<i>Magtarmkanalen:</i>	Vanliga: Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	illamående/kräkningar diarré dyspepsi, dysgeusi
<i>Njurar och urinvägar:</i>	Vanliga: Ingen känd frekvens:	förändrad miktion 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>	Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	gulsot hepatit, störd leverfunktion
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel:</i>	Mindre vanliga:	sexuell dysfunktion, förändring av libido

Ytterligare information om de enskilda substanserna

Förutom de biverkningar som listats ovan för kombinationsprodukten kan andra biverkningar, som tidigare rapporterats för någon av de enskilda komponenterna, utgöra möjliga biverkningar för Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Tabell 2 och 3 nedan beskriver biverkningar som rapporterats för de enskilda komponenterna i Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Tabell 2: Biverkningar rapporterade vid användning av irbesartan i monoterapi		
<i>Blodet och lymfsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	anemi, trombocytopeni
<i>Magtarmkanalen:</i>	Sällsynt:	intestinalt angioödem
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Mindre vanliga:	bröstsmärtor
<i>Immunsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	anafylaktisk reaktion inklusive anafylaktisk chock
<i>Metabolism och nutrition:</i>	Ingen känd frekvens:	hypoglykemi

Tabell 3: Biverkningar 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, akut myopi och akut sekundär trångvinkelglaukom, choroidal effusion
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i>	Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	akut andnödssyndrom (se avsnitt 4.4) 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
<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper):</i>	Ingen känd frekvens:	icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)

Icke-melanom hudcancer

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Ingen specifik information finns om behandling av överdosering med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Patienten skall övervakas noggrant, och behandlingen bör vara symtomatisk och understödjande. Hanteringen beror på tiden sedan intagandet och symtomens svårighetsgrad.

Föreslagna åtgärder inkluderar framkallande av kräkning och/eller magsköljning. Aktivt kol kan vara användbart vid behandling av överdosering. Serumelektrolyter och kreatinin bör följas frekvent. Om hypotension inträffar, bör patienten läggas ner, och snabbt tillföras salt och volymersättningsmedel.

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: angiotensin II-receptorblockerare (ARB) och diuretika, ATC-kod: C09DA04.

Verkningsmekanism

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg 100%. Mätt med blodtrycksmanschett under mottagningsbesök var dalvärdet i förhållande till maximal effekt 68% och 76% för irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg respektive irbesartan/hydroklortiazid 300 mg/12,5 mg. Dessa 24-timmars effekter observerades utan alltför kraftiga maximala blodtryckseffekter och är förenliga med säker och effektiv blodtryckssänkning över doseringsintervallet en gång dagligen.

Hos patienter som inte adekvat kunnat kontrolleras på 25 mg hydroklortiazid enbart, ger tillägg av irbesartan en ytterligare placebo-korrigerad systolisk/diastolisk reduktion av blodtrycket på i medeltal 11,1/7,2 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 Zentiva har "Rebound"-hypertoni ej observerats med irbesartan eller hydroklortiazid.

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

Det huvudsakliga syftet med denna studie var att jämföra andelen patienter vars SeDBP var kontrollerat (SeDBP $<$ 90 mmHg) efter 5 veckors behandling. Fyrtiosju procent (47,2%) av patienterna som fick kombinationsbehandling nådde dalvärde SeDBP $<$ 90 mmHg jämfört med 33,2% av patienterna som fick irbesartan ($p = 0,0005$). Blodtrycket vid baslinjen var i genomsnitt cirka 172/113 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.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

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

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

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

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

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

Icke-melanom hudcancer

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativt) associerades med enjusterad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68-4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-responssamband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för HCTZ: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0-4,9) för hög användning ($\sim 25\,000$ mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7-10,5) för den högsta kumulativa dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Irbesartan och hydroklortiazid är oralt verksamma läkemedel som inte kräver biotransformering för att utöva aktivitet. Efter oral administrering av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva är den absoluta biotillgängligheten 60-80% och 50-80% för irbesartan respektive hydroklortiazid. Föda påverkar ej

biotillgängligheten av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. 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 ökningar 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 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.

I studier på han- och honråttor påverkades inte fertiliteten eller den reproduktiva förmågan, inte heller vid orala doser av irbesartan som orsakade viss parental toxicitet (från 50 till 650 mg/kg/dag), inklusive mortalitet vid den högsta dosen. Ingen signifikant påverkan av antalet gulkroppar, implantationer eller levande foster observerades. Irbesartan påverkade inte avkommans överlevnad, utveckling eller reproduktion. Djuurstudier visar att radioisotopmärkt irbesartan kan påvisas hos rått- och kaninfoster. Irbesartan utsöndras i mjölken hos ammande råttor.

Djuurstudier 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 råtta eller kanin.

Hydroklortiazid

Osäkra tecken på genotoxicitet eller karcinogenicitet setts i en del experimentella modeller.

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 i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 28 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 30 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 56 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 84 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 90 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 98 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 56 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

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/377/011-016
EU/1/06/377/029-030

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 januari 2007

Datum för den senaste förnyelsen: 27 februari 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 med känd effekt

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

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

Dosering

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva 300 mg/12,5 mg kan ges till patienter otillräckligt kontrollerade med irbesartan 300 mg eller med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg kan ges till patienter otillräckligt kontrollerade med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva ges tillsammans med ett annat blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

P g a innehållet av hydroklortiazid rekommenderas inte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva 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

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre.

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot andra sulfonamidderivat (hydroklortiazid är ett sulfonamidderivat läkemedel)
- 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
- Samtidig användning av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Hypotension - Dehydrerade patienter

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva har i sällsynta fall förknippats med symtomatisk hypotension hos hypertoner 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 Zentiva påbörjas bör dessa tillstånd korrigeras.

Njurartärstenos - Renovaskulär hypertoni

Det finns en ökad risk för allvarlig hypotension och njurinsufficiens, när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenos 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 Zentiva, bör en liknande effekt förutses.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

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

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt).

Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1). Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Nedsatt leverfunktion

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

Aorta- mitralklaffstenos, obstruktiv hypertrof kardiomyopati

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

Primär aldosteronism

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

Metabola och endokrina effekter

Tiazidterapi kan försämra glukostoleransen. Latent diabetes mellitus kan kliniskt manifesteras under tiazidbehandling. Irbesartan kan framkalla hypokalemi, särskilt hos patienter med diabetes. Hos patienter som behandlas med insulin eller antidiabetika, bör lämplig blodglukosövervakning övervägas och dosjustering av insulin eller antidiabetika kan krävas när det är indicerat (se avsnitt 4.5).

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 Zentiva, innehåller.

Hyperurikemi kan förekomma eller manifest gikt kan utlösas hos vissa patienter som erhåller tiazid-behandling.

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 Zentiva, skulle hyperkalemi kunna uppkomma, särskilt vid njurinsufficiens och/eller hjärtsvikt och diabetes mellitus. Lämplig kontroll av serum-kalium hos risk-patienter rekommenderas. Kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel bör användas med försiktighet tillsammans med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva (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 Zentiva rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Anti-dopingtest

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

Allmänt

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

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

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

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

Graviditet

Behandling med Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs) bör inte påbörjas under graviditet.

Om inte fortsatt behandling med AIIRAs anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ 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).

Choroidal effusion, akut myopi och akut sekundär trångvinkelglaukom

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

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklortiazid (HCTZ) har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret. Fotosensibiliserande effekter av HCTZ kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC.

Patienter som tar HCTZ ska informeras om risken för NMSC och rådats att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesioner. Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesioner ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av HCTZ kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).

Akut respiratorisk toxicitet

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symtom hör dyspné, feber, försämrad lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Intestinalt angioödem

Intestinalt angioödem har rapporterats hos patienter som behandlas med angiotensin II-receptorantagonister, inklusive irbesartan (se avsnitt 4.8). Dessa patienter uppvisade följande symtom: buksmärtor, illamående, kräkningar och diarré. Symtomen försvann efter utsättning av angiotensin II-receptorantagonister. Om intestinalt angioödem diagnostiseras ska behandlingen med irbesartan avbrytas och lämplig monitorering påbörjas tills symtomen helt försvunnit.

Hjälpämnen

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra antihypertensiva medel

Den antihypertensiva effekten av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 inledes såvida inte den minskade plasmavolymen korrigerats först (se avsnitt 4.4).

Läkemedel innehållande aliskiren och ACE-hämmare

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

Litium

Reversibla ökningar 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 Zentiva. Därför är kombinationen av litium och Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inte att rekommendera (se avsnitt 4.4). Om kombinationen bedöms nödvändig rekommenderas noggrann kontroll av serumlitiumnivåerna.

Läkemedel som påverkar kalium

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

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

Läkemedel som påverkas av serumkaliumförändringar

Periodisk kontroll av serumkaliumnivåerna rekommenderas när Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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.

Repaglinid: irbesartan har potential att hämma OATP1B1. I en klinisk studie, rapporterades det att irbesartan ökade C_{max} och AUC för repaglinid (OATP1B1-substrat) 1,8-faldigt respektive 1,3-faldigt, när det administrerades 1 timme före repaglinid. I en annan studie rapporterades ingen relevant farmakokinetisk interaktion när de två läkemedlen administrerades samtidigt. Därför kan dosjustering av antidiabetisk behandling såsom repaglinid krävas (se avsnitt 4.4).

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 kolestipolresiner: absorptionen av hydroklortiazid försämras i närvaro av anjonbytare. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva bör tas minst en timme före eller fyra timmar efter dessa läkemedel;

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

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

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

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

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

Medel mot gikt: dosjusteringar av läkemedel mot gikt kan bli nödvändiga då hydroklortiazid kan höja urinsyranivåerna i serum. Dosökning av probenecid eller 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;

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRAs)

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).

Hydroklortiazid

Det finns begränsad erfarenhet av hydroklortiazidbehandling under graviditet, särskilt under den första trimestern. Data från djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placentan. Baserat på hydroklortiazids farmakologiska verkningsmekanism kan användning under den andra och tredje trimestern påverka placentaperfusionen negativt och ge oönskade effekter på foster och nyfödda såsom ikterus, elektrolyttrubbningar och trombocytopeni.

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

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

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

Amning

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA)

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

Det är okänt om irbesartan eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

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

Hydroklortiazid

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller använda maskiner. Baserat på dess farmakodynamiska egenskaper är det ej troligt att Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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

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

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

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention:

mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). 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: Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	yrsel ortostatisk yrsel huvudvärk
<i>Öron och balansorgan:</i>	Ingen känd frekvens:	tinnitus
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:</i>	Ingen känd frekvens:	hosta
<i>Magtarmkanalen:</i>	Vanliga: Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	illamående/kräkningar diarré dyspepsi, dysgeusi
<i>Njurar och urinvägar:</i>	Vanliga: Ingen känd frekvens:	förändrad miktion 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>	Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	gulsot hepatit, störd leverfunktion
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel:</i>	Mindre vanliga:	sexuell dysfunktion, förändring av libido

Ytterligare information om de enskilda substanserna

Förutom de biverkningar som listats ovan för kombinationsprodukten kan andra biverkningar, som tidigare rapporterats för någon av de enskilda komponenterna, utgöra möjliga biverkningar för Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Tabell 2 och 3 nedan beskriver biverkningar som rapporterats för de enskilda komponenterna i Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Tabell 2: Biverkningar rapporterade vid användning av irbesartan i monoterapi		
<i>Blodet och lymfsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	anemi, trombocytopeni
<i>Magtarmkanalen:</i>	Sällsynt:	intestinalt angioödem
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Mindre vanliga:	bröstsmärtor
<i>Immunsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	anafylaktisk reaktion inklusive anafylaktisk chock
<i>Metabolism och nutrition:</i>	Ingen känd frekvens:	hypoglykemi

Tabell 3: Biverkningar 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, akut myopi och akut sekundär trångvinkelglaukom, choroidal effusion
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:</i>	Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	akut andnödssyndrom (se avsnitt 4.4) 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>Blodkär:</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
<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper):</i>	Ingen känd frekvens:	icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)

Icke-melanom hudcancer

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: angiotensin II-receptorblockerare (ARB) och diuretika, ATC-kod: C09DA04.

Verkningsmekanism

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg 100%. Mätt med blodtrycksmanschett under mottagningsbesök var dalvärdet i förhållande till maximal effekt 68% och 76% för irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg respektive irbesartan/hydroklortiazid 300 mg/12,5 mg. Dessa 24-timmars effekter observerades utan alltför kraftiga maximala blodtryckseffekter och är förenliga med säker och effektiv blodtryckssänkning över doseringsintervallet en gång dagligen.

Hos patienter som inte adekvat kunnat kontrolleras på 25 mg hydroklortiazid enbart, ger tillägg av irbesartan en ytterligare placebo-korrigerad systolisk/diastolisk reduktion av blodtrycket på i medeltal 11,1/7,2 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 Zentiva har ”Rebound”-hypertoni ej observerats med irbesartan eller hydroklortiazid.

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

Det huvudsakliga syftet med denna studie var att jämföra andelen patienter vars SeDBP var kontrollerat (SeDBP $<$ 90 mmHg) efter 5 veckors behandling. Fyrtiosju procent (47,2%) av

patienterna som fick kombinationsbehandling nådde dalvärde SeDBP < 90 mmHg jämfört med 33,2% av patienterna som fick irbesartan ($p = 0,0005$). Blodtrycket vid baslinjen var i genomsnitt cirka 172/113 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.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

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

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

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

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

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

Icke-melanom hudcancer

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativt) associerades med enjusterad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68-4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-responssamband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för HCTZ: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0-4,9) för hög användning ($\sim 25\,000$ mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7-10,5) för den högsta kumulativa dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Irbesartan och hydroklortiazid är oralt verksamma läkemedel som inte kräver biotransformering för att utöva aktivitet. Efter oral administrering av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva är den absoluta biotillgängligheten 60-80% och 50-80% för irbesartan respektive hydroklortiazid. Föda påverkar ej biotillgängligheten av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. 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 ökningar 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 (erythrocyter, 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.

I studier på han- och honråttor påverkades inte fertiliteten eller den reproduktiva förmågan, inte heller vid orala doser av irbesartan som orsakade viss parental toxicitet (från 50 till 650 mg/kg/dag), inklusive mortalitet vid den högsta dosen. Ingen signifikant påverkan av antalet gulkroppar, implantationer eller levande foster observerades. Irbesartan påverkade inte avkommans överlevnad, utveckling eller reproduktion. Djuurstudier visar att radioisotopmärkt irbesartan kan påvisas hos rått- och kaninfoster. Irbesartan utsöndras i mjölken hos ammande råttor.

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

Hydroklortiazid

Osäkra tecken på genotoxicitet eller karcinogenicitet setts i en del experimentella modeller.

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 orginalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartonger med 14 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 28 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 30 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 56 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 84 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 90 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 98 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 56 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

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/377/017-022

EU/1/06/377/031-032

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 januari 2007

Datum för den senaste förnyelsen: 27 februari 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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

1. LÄKEMEDELST NAMN

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

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 administreringssätt

Dosering

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva 300 mg/12,5 mg kan ges till patienter otillräckligt kontrollerade med irbesartan 300 mg eller med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg kan ges till patienter otillräckligt kontrollerade med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva ges tillsammans med ett annat blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

P g a innehållet av hydroklortiazid rekommenderas inte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva 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

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre.

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Hypotension - Dehydrerade patienter

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva påbörjas bör dessa tillstånd korrigeras.

Njurartärstenos - Renovaskulär hypertoni

Det finns en ökad risk för allvarlig hypotension och njurinsufficiens, när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenos 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 Zentiva, bör en liknande effekt förutses.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

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

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt).

Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1). Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Nedsatt leverfunktion

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

Aorta- mitralklaffstenos, obstruktiv hypertrof kardiomyopati

Liksom med andra kärl dilaterare, 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 Zentiva.

Metabola och endokrina effekter

Tiazidterapi kan försämra glukostoleransen. Latent diabetes mellitus kan kliniskt manifesteras under tiazidbehandling. Irbesartan kan framkalla hypokalemi, särskilt hos patienter med diabetes. Hos patienter som behandlas med insulin eller antidiabetika, bör lämplig blodglukosövervakning övervägas och dosjustering av insulin eller antidiabetika kan krävas när det är indicerat (se avsnitt 4.5).

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 Zentiva, 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 Zentiva, skulle hyperkalemi kunna uppkomma, särskilt vid njurinsufficiens och/eller hjärtsvikt och diabetes mellitus. Lämplig kontroll av serumkalium hos riskpatienter rekommenderas. Kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel bör användas med försiktighet tillsammans med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva (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 Zentiva rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Anti-dopingtest

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

Allmänt

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

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

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

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

Graviditet

Behandling med Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs) bör inte påbörjas under graviditet.

Om inte fortsatt behandling med AIIRAs anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ 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).

Choroidal effusion, akut myopi och akut sekundär trångvinkelglaukom

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

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklortiazid (HCTZ) har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret. Fotosensibiliserande effekter av HCTZ kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC.

Patienter som tar HCTZ ska informeras om risken för NMSC och rådats att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesioner. Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesioner ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av HCTZ kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).

Akut respiratorisk toxicitet

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symtom hör dyspné, feber, försämrad lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Intestinalt angioödem

Intestinalt angioödem har rapporterats hos patienter som behandlas med angiotensin II-receptorantagonister, inklusive irbesartan (se avsnitt 4.8). Dessa patienter uppvisade följande symtom: buksmärtor, illamående, kräkningar och diarré. Symtomen försvann efter utsättning av angiotensin II-receptorantagonister. Om intestinalt angioödem diagnostiseras ska behandlingen med irbesartan avbrytas och lämplig monitorering påbörjas tills symtomen helt försvunnit.

Hjälpämnen

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra antihypertensiva medel

Den antihypertensiva effekten av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 inledes såvida inte den minskade plasmavolymen korrigerats först (se avsnitt 4.4).

Läkemedel innehållande aliskiren och ACE-hämmare

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

Litium

Reversibla ökningar 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 Zentiva. Därför är kombinationen av litium och Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inte att rekommendera (se avsnitt 4.4). Om kombinationen bedöms nödvändig rekommenderas noggrann kontroll av serumlitiumnivåerna.

Läkemedel som påverkar kalium

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

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

Läkemedel som påverkas av serumkaliumförändringar

Periodisk kontroll av serumkaliumnivåerna rekommenderas när Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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.

Repaglinid: irbesartan har potential att hämma OATP1B1. I en klinisk studie, rapporterades det att irbesartan ökade C_{max} och AUC för repaglinid (OATP1B1-substrat) 1,8-faldigt respektive 1,3-faldigt, när det administrerades 1 timme före repaglinid. I en annan studie rapporterades ingen relevant farmakokinetisk interaktion när de två läkemedlen administrerades samtidigt. Därför kan dosjustering av antidiabetisk behandling såsom repaglinid krävas (se avsnitt 4.4).

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 kolestipolresiner: absorptionen av hydroklortiazid försämras i närvaro av anjonbytare. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva bör tas minst en timme före eller fyra timmar efter dessa läkemedel;

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

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

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

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

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

Medel mot gikt: dosjusteringar av läkemedel mot gikt kan bli nödvändiga då hydroklortiazid kan höja urinsyranivåerna i serum. Dosökning av probenecid eller 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;

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA)

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

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas. Det finns inga kontrollerade epidemiologiska data rörande risken för 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).

Hydroklortiazid

Det finns begränsad erfarenhet av hydroklortiazidbehandling under graviditet, särskilt under den första trimestern. Data från djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placentan. Baserat på hydroklortiazids farmakologiska verkningsmekanism kan användning under den andra och tredje trimestern påverka placentaperfusionen negativt och ge oönskade effekter på foster och nyfödda såsom ikterus, elektrolytrubbningar och trombocytopeni.

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

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

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

Amning

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA)

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

Det är okänt om irbesartan eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölks.

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

Hydroklortiazid

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller använda maskiner. Baserat på dess farmakodynamiska egenskaper är det ej troligt att Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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

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

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

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention:

mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). 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: Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	yrsel ortostatisk yrsel huvudvärk
<i>Öron och balansorgan:</i>	Ingen känd frekvens:	tinnitus
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:</i>	Ingen känd frekvens:	hosta
<i>Magtarmkanalen:</i>	Vanliga: Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	illamående/kräkningar diarré dyspepsi, dysgeusi
<i>Njurar och urinvägar:</i>	Vanliga: Ingen känd frekvens:	förändrad miktion 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>	Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	gulsot hepatit, störd leverfunktion
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel:</i>	Mindre vanliga:	sexuell dysfunktion, förändring av libido

Ytterligare information om de enskilda substanserna

Förutom de biverkningar som listats ovan för kombinationsprodukten kan andra biverkningar, som tidigare rapporterats för någon av de enskilda komponenterna, utgöra möjliga biverkningar för Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Tabell 2 och 3 nedan beskriver biverkningar som rapporterats för de enskilda komponenterna i Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Tabell 2: Biverkningar rapporterade vid användning av irbesartan i monoterapi		
<i>Blodet och lymfsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	anemi, trombocytopeni
<i>Magtarmkanalen:</i>	Sällsynt:	intestinalt angioödem
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Mindre vanliga:	bröstsmärtor
<i>Immunsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	anafylaktisk reaktion inklusive anafylaktisk chock
<i>Metabolism och nutrition:</i>	Ingen känd frekvens:	hypoglykemi

Tabell 3: Biverkningar 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, akut myopi och akut sekundär trångvinkelglaukom, choroidal effusion
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i>	Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	akut andnödssyndrom (se avsnitt 4.4) 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
<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper):</i>	Ingen känd frekvens:	icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)

Icke-melanom hudcancer

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: angiotensin II-receptorblockerare (ARB) och diuretika, ATC-kod: C09DA04.

Verkningsmekanism

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg 100%. Mätt med blodtrycksmanschett under mottagningsbesök var dalvärdet i förhållande till maximal effekt 68% och 76% för irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg respektive irbesartan/hydroklortiazid 300 mg/12,5 mg. Dessa 24-timmars effekter observerades utan alltför kraftiga maximala blodtryckseffekter och är förenliga med säker och effektiv blodtryckssänkning över doseringsintervallet en gång dagligen.

Hos patienter som inte adekvat kunnat kontrolleras på 25 mg hydroklortiazid enbart, ger tillägg av irbesartan en ytterligare placebo-korrigerad systolisk/diastolisk reduktion av blodtrycket på i medeltal 11,1/7,2 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 Zentiva har ”Rebound”-hypertoni ej observerats med irbesartan eller hydroklortiazid.

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

Det huvudsakliga syftet med denna studie var att jämföra andelen patienter vars SeDBP var kontrollerat (SeDBP $<$ 90 mmHg) efter 5 veckors behandling. Fyrtiosju procent (47,2%) av

patienterna som fick kombinationsbehandling nådde dalvärde SeDBP < 90 mmHg jämfört med 33,2% av patienterna som fick irbesartan ($p = 0,0005$). Blodtrycket vid baslinjen var i genomsnitt cirka 172/113 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.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

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

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

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

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

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

Icke-melanom hudcancer

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativt) associerades med enjusterad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68-4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-responssamband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för HCTZ: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0-4,9) för hög användning ($\sim 25\,000$ mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7-10,5) för den högsta kumulativa dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Irbesartan och hydroklortiazid är oralt verksamma läkemedel som inte kräver biotransformering för att utöva aktivitet. Efter oral administrering av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva är den absoluta biotillgängligheten 60-80% och 50-80% för irbesartan respektive hydroklortiazid. Föda påverkar ej biotillgängligheten av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. 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 hypertoner. 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 ökningar 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 (erythrocyter, 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.

I studier på han- och honråttor påverkades inte fertiliteten eller den reproduktiva förmågan, inte heller vid orala doser av irbesartan som orsakade viss parental toxicitet (från 50 till 650 mg/kg/dag), inklusive mortalitet vid den högsta dosen. Ingen signifikant påverkan av antalet gulkroppar, implantationer eller levande foster observerades. Irbesartan påverkade inte avkommans överlevnad, utveckling eller reproduktion. Djurstudier visar att radioisotopmärkt irbesartan kan påvisas hos rått- och kaninfoster. Irbesartan utsöndras i mjölken hos ammande råttor.

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

Hydroklortiazid

Osäkra tecken på genotoxicitet eller karcinogenicitet setts i en del experimentella modeller.

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 i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 28 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 30 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 56 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 84 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 90 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 98 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 56 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

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/377/023-028

EU/1/06/377/033-034

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 januari 2007

Datum för den senaste förnyelsen: 27 februari 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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

BILAGA II

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

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Sanofi Winthrop Industrie
1 Rue de la vierge
Ambarès et Lagrave
33 565 Carbon Blanc Cedex
Frankrike

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37 100 Tours
Frankrike

Sanofi-Aventis, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric, km. 63.09)
Riells i Viabrea, 17404 Girona
Spanien

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

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

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) ska utföra nödvändiga läkemedelsövervakningsaktiviteter och ingripanden som beskrivs i den överenskomna RMP som presenteras i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning och alla överenskomna efterföljande uppdateringar av RMP.

En uppdaterad RMP ska lämnas in:

- På begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten.

- Närhelst riskhanteringssystemet modifieras, särskilt som ett resultat av ny information som kan komma att leda till en betydande förändring av nytta / riskprofilen eller som ett resultat av att en viktig milstolpe (läkemedelsövervakning eller riskminimering) uppnås.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
YTTERKARTONG**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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. LÄKEMEDELSFORM 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 LÄKEMEDLET 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)

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/377/001 - 14 tabletter
EU/1/06/377/002 - 28 tabletter
EU/1/06/377/003 - 56 tabletter
EU/1/06/377/004 - 56 x 1 tabletter
EU/1/06/377/005 - 98 tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

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

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

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva k.s.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

14-28-56-98 tabletter:

Må

Ti

On

To

Fr

Lö

Sö

56 x 1 tabletter:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
YTTERKARTONG**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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. 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 LÄKEMEDLET 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)

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/377/006 - 14 tabletter
EU/1/06/377/007 - 28 tabletter
EU/1/06/377/008 - 56 tabletter
EU/1/06/377/009 - 56 x 1 tabletter
EU/1/06/377/010 - 98 tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

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

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

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva k.s.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

14-28-56-98 tabletter:

Må

Ti

On

To

Fr

Lö

Sö

56 x 1 tabletter:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
YTTERKARTONG**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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
30 tabletter
56 tabletter
56 x 1 tabletter
84 tabletter
90 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)**

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/377/011 - 14 tabletter
EU/1/06/377/012 - 28 tabletter
EU/1/06/377/029 - 30 tabletter
EU/1/06/377/013 - 56 tabletter
EU/1/06/377/014 - 56 x 1 tabletter
EU/1/06/377/015 - 84 tabletter
EU/1/06/377/030 - 90 tabletter
EU/1/06/377/016 - 98 tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

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

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

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva k.s.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

14-28-56-84-98 tabletter:

Må

Ti

On

To

Fr

Lö

Sö

30 - 56 x 1 - 90 tabletter:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
YTTERKARTONG**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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
30 tabletter
56 tabletter
56 x 1 tabletter
84 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET 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)**

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/377/017 - 14 tabletter
EU/1/06/377/018 - 28 tabletter
EU/1/06/377/031 - 30 tabletter
EU/1/06/377/019 - 56 tabletter
EU/1/06/377/020 - 56 x 1 tabletter
EU/1/06/377/021 - 84 tabletter
EU/1/06/377/032 - 90 tabletter
EU/1/06/377/022 - 98 tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

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

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

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva k.s.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

14-28-56-84-98 tabletter:

Må

Ti

On

To

Fr

Lö

Sö

30 - 56 x 1 - 90 tabletter:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
YTTERKARTONG**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET 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)**

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/377/023 - 14 tabletter
EU/1/06/377/024 - 28 tabletter
EU/1/06/377/033 - 30 tabletter
EU/1/06/377/025 - 56 tabletter
EU/1/06/377/026 - 56 x 1 tabletter
EU/1/06/377/027 - 84 tabletter
EU/1/06/377/034 - 90 tabletter
EU/1/06/377/028 - 98 tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

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

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

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva k.s.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

14-28-56-84-98 tabletter:

Må
Ti
On
To
Fr
Lö
Sö

30 - 56 x 1 - 90 tabletter:

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten
Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tabletter
irbesartan/hydroklortiazid

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva är och vad det används för

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva samverkar så att blodtrycket sänks mer än om man givit ämnena var för sig.

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

2. Vad du behöver veta innan du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Ta inte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

- om du är **allergisk** mot irbesartan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är **allergisk** mot hydroklortiazid eller mot någon annan sulfonamidbaserad medicin
- Gravida kvinnor ska inte använda Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva under de 6 sista månaderna av graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, 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**
- **om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion** och behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva och 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 utvecklar **låga blodsockernivåer** (symtom kan vara svettningar, svaghet, hunger, yrsel, darrningar, huvudvärk, rodnad eller blekhet, domningar, ha en snabb, bultande hjärtrytm), särskilt om du behandlas för diabetes
- om du lider av **lupus erytematosus** (också känt som lupus eller SLE)
- om du lider av **primär aldosteronism** (ett tillstånd förknippat med hög produktion av hormonet aldosteron, vilket orsakar minskad utsöndring av natrium och i sin tur en förhöjning av blodtrycket)
- om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ACE-hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.
 - aliskiren.
- om du har haft hudcancer eller om du får en oförutsedd hudförändring under behandlingen. Behandling med hydroklorotiazid, särskilt långvarig användning med höga doser, kan öka risken för vissa typer av hud- och läppcancer (icke-melanom hudcancer). Skydda din hud från exponering för solljus och UV-strålar medan du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.
- om du tidigare har fått andnings- eller lungproblem (inklusive inflammation eller vätska i lungorna) efter intag av hydroklortiazid. Om du får svår andnöd eller svåra andningsproblem efter att du har tagit Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ska du omedelbart söka vård.

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

Se även informationen under rubriken ”Ta inte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva”.

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

Du bör också tala om för din läkare:

- om du står på **saltfattig diet**
- om du har symtom som **onormal törst, muntorrhet, allmän svaghet, sömnhet, muskelsmärta eller -kramp, illamående, kräkning**, eller en **onormalt snabb hjärtfrekvens** vilket kan indikera en alltför stark effekt av hydroklortiazid (som finns i Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva)
- om du märker ökad **solkänslighet hos huden**, som blir bränd (med rodnad, klåda, svullnad, blåsbildning) snabbare än vanligt
- om du **skall opereras** eller **få narkos**.
- om du får **nedsett syn eller smärta i ett eller båda dina ögon** under tiden du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Detta kan vara ett tecken på vätskeansamling i åderhinnan (choroidal effusion) eller på ökat tryck i dina ögon (glaukom), och kan inträffa inom timmar eller upp till en vecka efter att du tagit Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Detta kan leda till permanent synförlust om den inte behandlas. Om du tidigare haft allergi mot penicillin eller sulfonamider, kan du ha högre risk att utveckla detta. Du ska då avsluta behandlingen med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva och uppsöka läkare omedelbart.

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

Tala med läkare om du upplever magsmärtor, illamående, kräkningar eller diarré efter att ha tagit Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Din läkare kommer att ta beslut om fortsatt behandling. Sluta inte att ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva på eget bevåg.

Barn och ungdomar

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

Andra läkemedel och Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

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

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

Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder :
Om du tar en ACE-hämmare eller aliskiren (se även informationen under rubrikerna ”Ta inte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva” och ”Varningar och försiktighet”).

Du kan behöva gå på blodprovskontroller om du tar:

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

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva med mat och dryck

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kan tas med eller utan föda.

På grund av hydroklortiazidinnehållet i Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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, amning och fertilitet

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 Zentiva före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva bör inte användas under tidig graviditet 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 Zentiva 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 Zentiva har sannolikt ingen inverkan på din förmåga att köra bil eller använda

maskiner. Tillfälligtvis kan dock yrsel eller trötthet uppstå under behandling av högt blodtryck. Om du drabbas av detta, tala då med din läkare innan du kör eller använder maskiner.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

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

3. Hur du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

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

Dosering

Rekommenderad dos av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva är en eller två tabletter dagligen. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva.

Intag

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva **används oralt**. Svälj tabletterna med en tillräcklig mängd vätska (t ex ett glas med vatten). Du kan ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva tills din läkare ger dig andra instruktioner.

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

Barn bör inte ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

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

Om du har tagit för stor mängd av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

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

Om du har glömt att ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

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 detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kan kräva medicinsk behandling.

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

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention:

Vanliga: kan påverka upp till 1 av 10 patienter

Mindre vanliga: kan påverka upp till 1 av 100 patienter

Sällsynt: kan påverka upp till 1 av 1000 patienter

Mycket sällsynta: kan påverka upp till 1 av 10.000 patienter

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

Vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 patienter)

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

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

Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 patienter)

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

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

Biverkningar som rapporterats efter det att Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva har kommit ut på marknaden

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

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

Biverkningar som förknippas med enbart irbersartan

I tillägg till de biverkningar som beskrivs ovan, har också bröstsmärter, allvarliga allergiska reaktioner (anafylaktisk chock), minskat antal röda blodkroppar (anemi – symtom kan inkludera trötthet, huvudvärk, andfåddhet när du tränar, yrsel och blekhet), minskat antal blodplättar (en blodcell som behövs för att blodet ska kunna koagulera) samt låga blodsockervärden rapporterats.

Sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 1000 patienter):

- Intestinalt angioödem: svullnad i tarmen med symtom som magsmärta, illamående, kräkningar och diarré

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 kroppsanssträngning, 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.

Mycket sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10.000 patienter)

- Akut andnödssyndrom (tecken på detta är svår andnöd, feber, svaghet och förvirring).

Ingen känd frekvens (frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data): hud- och läppcancer (icke-melanom hudcancer), nedsatt syn eller smärta i ögonen på grund av högt tryck (möjligt tecken på vätskeansamling i åderhinnan (choroidal effusion) eller akut trångvinkelglaukom).

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

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ska förvaras

Förvara detta läkemedel 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.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är irbesartan och hydroklortiazid. Varje tablett Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva 150 mg/12,5 mg tablett är persikofärgad, bikonvex, oval, med ett hjärta inpräglat på ena sidan och nummer 2775 ingraverat på den andra sidan.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

Tillverkare

Sanofi Winthrop Industrie
1 Rue de la vierge
Ambarès et Lagrave
33 565 Carbon Blanc Cedex
Frankrike

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37 100 Tours
Frankrike

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 244 17 136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2778 0890
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom (Northren Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Denna bipacksedel ändrades senast

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

Bipacksedel: Information till patienten
Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tabletter
irbesartan/hydroklortiazid

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva är och vad det används för

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva samverkar så att blodtrycket sänks mer än om man givit ämnena var för sig.

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

2. Vad du behöver veta innan du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Ta inte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

- om du är **allergisk** mot irbesartan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är **allergisk** mot hydroklortiazid eller mot någon annan sulfonamidbaserad medicin
- Gravida kvinnor ska inte använda Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva under de 6 sista månaderna av graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, 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**
- **om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion** och behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva och 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 utvecklar **låga blodsockernivåer** (symtom kan vara svettningar, svaghet, hunger, yrsel, darrningar, huvudvärk, rodnad eller blekhet, domningar, ha en snabb, bultande hjärtrytm), särskilt om du behandlas för diabetes
- om du lider av **lupus erytematosus** (också känt som lupus eller SLE)
- om du lider av **primär aldosteronism** (ett tillstånd förknippat med hög produktion av hormonet aldosteron, vilket orsakar minskad utsöndring av natrium och i sin tur en förhöjning av blodtrycket)
- om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ACE-hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.
 - aliskiren.
- om du har haft hudcancer eller om du får en oförutsedd hudförändring under behandlingen. Behandling med hydroklorotiazid, särskilt långvarig användning med höga doser, kan öka risken för vissa typer av hud- och läppcancer (icke-melanom hudcancer). Skydda din hud från exponering för solljus och UV-strålar medan du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.
- om du tidigare har fått andnings- eller lungproblem (inklusive inflammation eller vätska i lungorna) efter intag av hydroklortiazid. Om du får svår andnöd eller svåra andningsproblem efter att du har tagit Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ska du omedelbart söka vård.

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

Se även informationen under rubriken ”Ta inte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva”.

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

Du bör också tala om för din läkare:

- om du står på **saltfattig diet**
- om du har symtom som **onormal törst, muntorrhet, allmän svaghet, sömnhet, muskelsmärta eller -kramp, illamående, kräkning**, eller en **onormalt snabb hjärtfrekvens** vilket kan indikera en alltför stark effekt av hydroklortiazid (som finns i Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva)
- om du märker ökad **solkänslighet hos huden**, som blir bränd (med rodnad, klåda, svullnad, blåsbildning) snabbare än vanligt
- om du **skall opereras** eller **få narkos**.
- om du får **nedsett syn eller smärta i ett eller båda dina ögon** under tiden du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Detta kan vara ett tecken på vätskeansamling i åderhinnan (choroidal effusion) eller på ökat tryck i dina ögon (glaukom), och kan inträffa inom timmar eller upp till en vecka efter att du tagit Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Detta kan leda till permanent synförlust om den inte behandlas. Om du tidigare haft allergi mot penicillin eller sulfonamider, kan du ha högre risk att utveckla detta. Du ska då avsluta behandlingen med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva och uppsöka läkare omedelbart.

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

Tala med läkare om du upplever magsmärtor, illamående, kräkningar eller diarré efter att ha tagit Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Din läkare kommer att ta beslut om fortsatt behandling. Sluta inte att ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva på eget bevåg.

Barn och ungdomar

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

Andra läkemedel och Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

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

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

Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder :
Om du tar en ACE-hämmare eller aliskiren (se även informationen under rubrikerna ”Ta inte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva” och ”Varningar och försiktighet”).

Du kan behöva gå på blodprovskontroller om du tar:

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

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva med mat och dryck

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kan tas med eller utan föda.

På grund av hydroklortiazidinnehållet i Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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, amning och fertilitet

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 Zentiva före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva bör inte användas under tidig graviditet 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 Zentiva 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 Zentiva har sannolikt ingen inverkan på din förmåga att köra bil eller använda

maskiner. Tillfälligtvis kan dock yrsel eller trötthet uppstå under behandling av högt blodtryck. Om du drabbas av detta, tala då med din läkare innan du kör eller använder maskiner.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

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

3. Hur du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

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

Dosering

Rekommenderad dos av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva är en tablett dagligen. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ordineras 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 Zentiva.

Intag

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva **används oralt**. Svälj tabletterna med en tillräcklig mängd vätska (t ex ett glas med vatten). Du kan ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva tills din läkare ger dig andra instruktioner.

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

Barn bör inte ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

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

Om du har tagit för stor mängd av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

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

Om du har glömt att ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

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 detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kan kräva medicinsk behandling.

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

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention:

Vanliga: kan påverka upp till 1 av 10 patienter

Mindre vanliga: kan påverka upp till 1 av 100 patienter
Sällsynt: kan påverka upp till 1 av 1000 patienter
Mycket sällsynt: kan påverka upp till 1 av 10.000 patienter

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

Vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 patienter)

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

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

Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 patienter)

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

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

Biverkningar som rapporterats efter det att Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva har kommit ut på marknaden

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

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

Biverkningar som förknippas med enbart irbersartan

I tillägg till de biverkningar som beskrivs ovan, har också bröstsmärter, allvarliga allergiska reaktioner (anafylaktisk chock), minskat antal röda blodkroppar (anemi – symtom kan inkludera trötthet, huvudvärk, andfåddhet när du tränar, yrsel och blekhet), minskat antal blodplättar (en blodcell som behövs för att blodet ska kunna koagulera) samt låga blodsockervärden rapporterats.

Sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 1000 patienter):

- Intestinalt angioödem: svullnad i tarmen med symtom som magsmärta, illamående, kräkningar och diarré

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 erythematosus, 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.

Mycket sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10.000 patienter)

- Akut andnödssyndrom (tecken på detta är svår andnöd, feber, svaghet och förvirring).

Ingen känd frekvens (frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data): hud- och läppcancer (icke-melanom hudcancer), nedsatt syn eller smärta i ögonen på grund av högt tryck (möjligt tecken på vätskeansamling i åderhinnan (choroidal effusion) eller akut trångvinkelglaukom).

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

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ska förvaras

Förvara detta läkemedel 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.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är irbesartan och hydroklortiazid. Varje tablett Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva 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

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

Tillverkare

Sanofi Winthrop Industrie
1 Rue de la vierge
Ambarès et Lagrave
33 565 Carbon Blanc Cedex
Frankrike

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37 100 Tours
Frankrike

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 244 17 136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2778 0890
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom (Northren Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Denna bipacksedel ändrades senast

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

Bipacksedel: Information till patienten
Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
irbesartan/hydroklortiazid

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva är och vad det används för

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva samverkar så att blodtrycket sänks mer än om man givit ämnena var för sig.

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

2. Vad du behöver veta innan du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Ta inte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

- om du är **allergisk** mot irbesartan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är **allergisk** mot hydroklortiazid eller mot någon annan sulfonamidbaserad medicin
- Gravida kvinnor ska inte använda Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva under de 6 sista månaderna av graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, 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**
- **om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion** och behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva och 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 utvecklar **låga blodsockernivåer** (symtom kan vara svettningar, svaghet, hunger, yrsel, darrningar, huvudvärk, rodnad eller blekhet, domningar, ha en snabb, bultande hjärtrytm), särskilt om du behandlas för diabetes
- om du lider av **lupus erytematosus** (också känt som lupus eller SLE)
- om du lider av **primär aldosteronism** (ett tillstånd förknippat med hög produktion av hormonet aldosteron, vilket orsakar minskad utsöndring av natrium och i sin tur en förhöjning av blodtrycket)
- om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ACE-hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.
 - aliskiren.
- om du har haft hudcancer eller om du får en oförutsedd hudförändring under behandlingen. Behandling med hydroklorotiazid, särskilt långvarig användning med höga doser, kan öka risken för vissa typer av hud- och läppcancer (icke-melanom hudcancer). Skydda din hud från exponering för solljus och UV-strålar medan du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.
- om du tidigare har fått andnings- eller lungproblem (inklusive inflammation eller vätska i lungorna) efter intag av hydroklortiazid. Om du får svår andnöd eller svåra andningsproblem efter att du har tagit Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ska du omedelbart söka vård.

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

Se även informationen under rubriken ”Ta inte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva”.

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

Du bör också tala om för din läkare:

- om du står på **saltfattig diet**
- om du har symtom som **onormal törst, muntorrhet, allmän svaghet, sömnhet, muskelsmärta eller -kramp, illamående, kräkning**, eller en **onormalt snabb hjärtfrekvens** vilket kan indikera en alltför stark effekt av hydroklortiazid (som finns i Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva)
- om du märker ökad **solkänslighet hos huden**, som blir bränd (med rodnad, klåda, svullnad, blåsbildning) snabbare än vanligt
- om du **skall opereras** eller **få narkos**.
- om du får **nedsett syn eller smärta i ett eller båda dina ögon** under tiden du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Detta kan vara ett tecken på vätskeansamling i åderhinnan (choroidal effusion) eller på ökat tryck i dina ögon (glaukom), och kan inträffa inom timmar eller upp till en vecka efter att du tagit Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Detta kan leda till permanent synförlust om den inte behandlas. Om du tidigare haft allergi mot penicillin eller sulfonamider, kan du ha högre risk att utveckla detta. Du ska då avsluta behandlingen med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva och uppsöka läkare omedelbart.

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

Tala med läkare om du upplever magsmärtor, illamående, kräkningar eller diarré efter att ha tagit Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Din läkare kommer att ta beslut om fortsatt behandling. Sluta inte att ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva på eget bevåg.

Barn och ungdomar

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

Andra läkemedel och Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

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

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

Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder :
Om du tar en ACE-hämmare eller aliskiren (se även informationen under rubrikerna ”Ta inte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva” och ”Varningar och försiktighet”).

Du kan behöva gå på blodprovskontroller om du tar:

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

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva med mat och dryck

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kan tas med eller utan föda.

På grund av hydroklortiazidinnehållet i Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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, amning och fertilitet

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 Zentiva före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva bör inte användas under tidig graviditet 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 Zentiva 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 Zentiva har sannolikt ingen inverkan på din förmåga att köra bil eller använda

maskiner. Tillfälligtvis kan dock yrsel eller trötthet uppstå under behandling av högt blodtryck. Om du drabbas av detta, tala då med din läkare innan du kör eller använder maskiner.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

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

3. Hur du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

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

Dosering

Rekommenderad dos av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva är en eller två tabletter dagligen. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva.

Intag

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva **används oralt**. Svälj tabletterna med en tillräcklig mängd vätska (t ex ett glas med vatten). Du kan ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva tills din läkare ger dig andra instruktioner.

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

Barn bör inte ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

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

Om du har tagit för stor mängd av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

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

Om du har glömt att ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

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 detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kan kräva medicinsk behandling.

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

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention:

Vanliga: kan påverka upp till 1 av 10 patienter
Mindre vanliga: kan påverka upp till 1 av 100 patienter
Sällsynt: kan påverka upp till 1 av 1000 patienter
Mycket sällsynta: kan påverka upp till 1 av 10.000 patienter

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

Vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 patienter)

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

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

Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 patienter)

- diarré
- lågt blodtryck
- svimningskänsla
- hjärklappning
- rodnad
- svullnad
- försämrade 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 Zentiva har kommit ut på marknaden

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

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

Biverkningar som förknippas med enbart irbersartan

I tillägg till de biverkningar som beskrivs ovan, har också bröstsmärter, allvarliga allergiska reaktioner (anafylaktisk chock), minskat antal röda blodkroppar (anemi – symtom kan inkludera trötthet, huvudvärk, andfåddhet när du tränar, yrsel och blekhet), minskat antal blodplättar (en blodcell som behövs för att blodet ska kunna koagulera) samt låga blodsockervärden rapporterats.

Sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 1000 patienter):

- Intestinalt angioödem: svullnad i tarmen med symtom som magsmärta, illamående, kräkningar och diarré

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; nedsatt syn eller smärta i ögonen på grund av högt tryck (möjligt tecken på vätskeansamling i ögat (mellan åderhinnan och senhinnan) eller akut trångvinkelglaukom); 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.

Mycket sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10.000 patienter)

- Akut andnödssyndrom (tecken på detta är svår andnöd, feber, svaghet och förvirring).

Ingen känd frekvens (frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data): hud- och läppcancer (icke-melanom hudcancer), nedsatt syn eller smärta i ögonen på grund av högt tryck (möjligt tecken på vätskeansamling i åderhinnan (choroidal effusion) eller akut trångvinkelglaukom).

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

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ska förvaras

Förvara detta läkemedel 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.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är irbesartan och hydroklortiazid. Varje filmdragerad tablett Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva 150 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter tillhandahålls i blisterförpackningar på 14, 28, 30, 56, 84, 90 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

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

Tillverkare

Sanofi Winthrop Industrie
1 Rue de la vierge
Ambarès et Lagrave
33 565 Carbon Blanc Cedex
Frankrike

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37 100 Tours
Frankrike

Sanofi-Aventis, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric, km. 63.09)
Riells i Viabrea, 17404 Girona
Spanien

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 244 17 136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2778 0890
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom (Northren Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Denna bipacksedel ändrades senast

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

Bipacksedel: Information till patienten
Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
irbesartan/hydroklortiazid

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva är och vad det används för

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva samverkar så att blodtrycket sänks mer än om man givit ämnena var för sig.

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

2. Vad du behöver veta innan du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Ta inte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

- om du är **allergisk** mot irbesartan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är **allergisk** mot hydroklortiazid eller mot någon annan sulfonamidbaserad medicin
- Gravida kvinnor ska inte använda Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva under de 6 sista månaderna av graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, 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**
- **om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion** och behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva och 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 utvecklar **låga blodsockernivåer** (symtom kan vara svettningar, svaghet, hunger, yrsel, darrningar, huvudvärk, rodnad eller blekhet, domningar, ha en snabb, bultande hjärtrytm), särskilt om du behandlas för diabetes
- om du lider av **lupus erytematosus** (också känt som lupus eller SLE)
- om du lider av **primär aldosteronism** (ett tillstånd förknippat med hög produktion av hormonet aldosteron, vilket orsakar minskad utsöndring av natrium och i sin tur en förhöjning av blodtrycket)
- om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ACE-hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.
 - aliskiren.
- om du har haft hudcancer eller om du får en oförutsedd hudförändring under behandlingen. Behandling med hydroklorotiazid, särskilt långvarig användning med höga doser, kan öka risken för vissa typer av hud- och läppcancer (icke-melanom hudcancer). Skydda din hud från exponering för solljus och UV-strålar medan du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.
- om du tidigare har fått andnings- eller lungproblem (inklusive inflammation eller vätska i lungorna) efter intag av hydroklortiazid. Om du får svår andnöd eller svåra andningsproblem efter att du har tagit Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ska du omedelbart söka vård.

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

Se även informationen under rubriken ”Ta inte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva”.

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

Du bör också tala om för din läkare:

- om du står på **saltfattig diet**
- om du har symtom som **onormal törst, muntorrhet, allmän svaghet, sömnhet, muskelsmärter eller -kramp, illamående, kräkning**, eller en **onormalt snabb hjärtfrekvens** vilket kan indikera en alltför stark effekt av hydroklortiazid (som finns i Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva)
- om du märker ökad **solkänslighet hos huden**, som blir bränd (med rodnad, klåda, svullnad, blåsbildning) snabbare än vanligt
- om du **skall opereras** eller **få narkos**.
- om du får **nedsett syn eller smärta i ett eller båda dina ögon** under tiden du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Detta kan vara ett tecken på vätskeansamling i åderhinnan (choroidal effusion) eller på ökat tryck i dina ögon (glaukom), och kan inträffa inom timmar eller upp till en vecka efter att du tagit Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Detta kan leda till permanent synförlust om den inte behandlas. Om du tidigare haft allergi mot penicillin eller sulfonamider, kan du ha högre risk att utveckla detta. Du ska då avsluta behandlingen med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva och uppsöka läkare omedelbart.

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

Tala med läkare om du upplever magsmärtor, illamående, kräkningar eller diarré efter att ha tagit Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Din läkare kommer att ta beslut om fortsatt behandling. Sluta inte att ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva på eget bevåg.

Barn och ungdomar

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

Andra läkemedel och Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

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

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

Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder :
Om du tar en ACE-hämmare eller aliskiren (se även informationen under rubrikerna ”Ta inte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva” och ”Varningar och försiktighet”).

Du kan behöva gå på blodprovskontroller om du tar:

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

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva med mat och dryck

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kan tas med eller utan föda.

På grund av hydroklortiazidinnehållet i Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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, amning och fertilitet

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 Zentiva före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva bör inte användas under tidig graviditet 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 Zentiva 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 Zentiva har sannolikt ingen inverkan på din förmåga att köra bil eller använda

maskiner. Tillfälligtvis kan dock yrsel eller trötthet uppstå under behandling av högt blodtryck. Om du drabbas av detta, tala då med din läkare innan du kör eller använder maskiner.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

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

3. Hur du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

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

Dosering

Rekommenderad dos av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva är en tablett dagligen. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ordineras 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 Zentiva.

Intag

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva **används oralt**. Svälj tabletterna med en tillräcklig mängd vätska (t ex ett glas med vatten). Du kan ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva tills din läkare ger dig andra instruktioner.

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

Barn bör inte ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

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

Om du har tagit för stor mängd av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

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

Om du har glömt att ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

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 detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kan kräva medicinsk behandling.

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

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention:

Vanliga: kan påverka upp till 1 av 10 patienter

Mindre vanliga: kan påverka upp till 1 av 100 patienter
Sällsynt: kan påverka upp till 1 av 1000 patienter
Mycket sällsynt: kan påverka upp till 1 av 10.000 patienter

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

Vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 patienter)

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

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

Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 patienter)

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

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

Biverkningar som rapporterats efter det att Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva har kommit ut på marknaden

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

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

Biverkningar som förknippas med enbart irbersartan

I tillägg till de biverkningar som beskrivs ovan, har också bröstsmärter, allvarliga allergiska reaktioner (anafylaktisk chock), minskat antal röda blodkroppar (anemi – symtom kan inkludera trötthet, huvudvärk, andfåddhet när du tränar, yrsel och blekhet), minskat antal blodplättar (en blodcell som behövs för att blodet ska kunna koagulera) samt låga blodsockervärden rapporterats.

Sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 1000 patienter):

- Intestinalt angioödem: svullnad i tarmen med symtom som magsmärta, illamående, kräkningar och diarré

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 erythematosus, 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.

Mycket sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10.000 patienter)

- Akut andnödssyndrom (tecken på detta är svår andnöd, feber, svaghet och förvirring).

Ingen känd frekvens (frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data): hud- och läppcancer (icke-melanom hudcancer), nedsatt syn eller smärta i ögonen på grund av högt tryck (möjligt tecken på vätskeansamling i åderhinnan (choroidal effusion) eller akut trångvinkelglaukom).

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

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ska förvaras

Förvara detta läkemedel 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.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är irbesartan och hydroklortiazid. Varje filmdragerad tablett Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva 300 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter tillhandahålls i blisterförpackningar på 14, 28, 30, 56, 84, 90 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

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

Tillverkare

Sanofi Winthrop Industrie
1 Rue de la vierge
Ambarès et Lagrave
33 565 Carbon Blanc Cedex
Frankrike

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37 100 Tours
Frankrike

Sanofi-Aventis, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric, km. 63.09)
Riells i Viabrea, 17404 Girona
Spanien

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 244 17 136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2778 0890
PV-Malta@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Eesti**Norge**

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom (Northren Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Denna bipacksedel ändrades senast

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

Bipacksedel: Information till patienten
Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg filmdragerade tabletter
irbesartan/hydroklortiazid

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva är och vad det används för

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva samverkar så att blodtrycket sänks mer än om man givit ämnena var för sig.

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

2. Vad du behöver veta innan du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Ta inte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

- om du är **allergisk** mot irbesartan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är **allergisk** mot hydroklortiazid eller mot någon annan sulfonamidbaserad medicin
- Gravida kvinnor ska inte använda Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva under de 6 sista månaderna av graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, 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**
- **om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion** och behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva och 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 utvecklar **låga blodsockernivåer** (symtom kan vara svettningar, svaghet, hunger, yrsel, darrningar, huvudvärk, rodnad eller blekhet, domningar, ha en snabb, bultande hjärtrytm), särskilt om du behandlas för diabetes
- om du lider av **lupus erytematosus** (också känt som lupus eller SLE)
- om du lider av **primär aldosteronism** (ett tillstånd förknippat med hög produktion av hormonet aldosteron, vilket orsakar minskad utsöndring av natrium och i sin tur en förhöjning av blodtrycket)
- om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ACE-hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.
 - aliskiren.
- om du har haft hudcancer eller om du får en oförutsedd hudförändring under behandlingen. Behandling med hydroklorotiazid, särskilt långvarig användning med höga doser, kan öka risken för vissa typer av hud- och läppcancer (icke-melanom hudcancer). Skydda din hud från exponering för solljus och UV-strålar medan du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.
- om du tidigare har fått andnings- eller lungproblem (inklusive inflammation eller vätska i lungorna) efter intag av hydroklortiazid. Om du får svår andnöd eller svåra andningsproblem efter att du har tagit Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ska du omedelbart söka vård.

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

Se även informationen under rubriken ”Ta inte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva”.

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

Du bör också tala om för din läkare:

- om du står på **saltfattig diet**
- om du har symtom som **onormal törst, muntorrhet, allmän svaghet, sömnhet, muskelsmärta eller -kramp, illamående, kräkning**, eller en **onormalt snabb hjärtfrekvens** vilket kan indikera en alltför stark effekt av hydroklortiazid (som finns i Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva)
- om du märker ökad **solkänslighet hos huden**, som blir bränd (med rodnad, klåda, svullnad, blåsbildning) snabbare än vanligt
- om du **skall opereras** eller **få narkos**.
- om du får **nedsett syn eller smärta i ett eller båda dina ögon** under tiden du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Detta kan vara ett tecken på vätskeansamling i åderhinnan (choroidal effusion) eller på ökat tryck i dina ögon (glaukom), och kan inträffa inom timmar eller upp till en vecka efter att du tagit Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Detta kan leda till permanent synförlust om den inte behandlas. Om du tidigare haft allergi mot penicillin eller sulfonamider, kan du ha högre risk att utveckla detta. Du ska då avsluta behandlingen med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva och uppsöka läkare omedelbart.

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

Tala med läkare om du upplever magsmärtor, illamående, kräkningar eller diarré efter att ha tagit Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Din läkare kommer att ta beslut om fortsatt behandling. Sluta inte att ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva på eget bevåg.

Barn och ungdomar

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

Andra läkemedel och Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

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

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

Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder :
Om du tar en ACE-hämmare eller aliskiren (se även informationen under rubrikerna ”Ta inte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva” och ”Varningar och försiktighet”).

Du kan behöva gå på blodprovskontroller om du tar:

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

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva med mat och dryck

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kan tas med eller utan föda.

På grund av hydroklortiazidinnehållet i Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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, amning och fertilitet

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 Zentiva före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva bör inte användas under tidig graviditet 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 Zentiva 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 Zentiva har sannolikt ingen inverkan på din förmåga att köra bil eller använda

maskiner. Tillfälligtvis kan dock yrsel eller trötthet uppstå under behandling av högt blodtryck. Om du drabbas av detta, tala då med din läkare innan du kör eller använder maskiner.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

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

3. Hur du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

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

Dosering

Rekommenderad dos av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva är en tablett dagligen. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ordineras 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 Zentiva.

Intag

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva **används oralt**. Svälj tabletterna med en tillräcklig mängd vätska (t ex ett glas med vatten). Du kan ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva tills din läkare ger dig andra instruktioner.

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

Barn bör inte ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

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

Om du har tagit för stor mängd av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

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

Om du har glömt att ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

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 detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kan kräva medicinsk behandling.

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

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention:

Vanliga: kan påverka upp till 1 av 10 patienter

Mindre vanliga: kan påverka upp till 1 av 100 patienter

Sällsynt: kan påverka upp till 1 av 1000 patienter
Mycket sällsynt: kan påverka upp till 1 av 10.000 patienter

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

Vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 patienter)

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

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

Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 patienter)

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

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

Biverkningar som rapporterats efter det att Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva har kommit ut på marknaden

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

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

Biverkningar som förknippas med enbart irbersartan

I tillägg till de biverkningar som beskrivs ovan, har också bröstsmärter, allvarliga allergiska reaktioner (anafylaktisk chock), minskat antal röda blodkroppar (anemi – symtom kan inkludera trötthet, huvudvärk, andfåddhet när du tränar, yrsel och blekhet), minskat antal blodplättar (en blodcell som behövs för att blodet ska kunna koagulera) samt låga blodsockervärden rapporterats.

Sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 1000 patienter):

- Intestinalt angioödem: svullnad i tarmen med symtom som magsmärta, illamående, kräkningar och diarré

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.

Mycket sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10.000 patienter)

- Akut andnödssyndrom (tecken på detta är svår andnöd, feber, svaghet och förvirring).

Ingen känd frekvens (frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data): hud- och läppcancer (icke-melanom hudcancer), nedsatt syn eller smärta i ögonen på grund av högt tryck (möjligt tecken på vätskeansamling i åderhinnan (choroidal effusion) eller akut trångvinkelglaukom).

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

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ska förvaras

Förvara detta läkemedel 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.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är irbesartan och hydroklortiazid. Varje filmdragerad tablett Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva 300 mg/25 mg filmdragerade tabletter tillhandahålls i blisterförpackningar på 14, 28, 30, 56, 84, 90 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

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

Tillverkare

Sanofi Winthrop Industrie
1 Rue de la vierge
Ambarès et Lagrave
33 565 Carbon Blanc Cedex
Frankrike

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37 100 Tours
Frankrike

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 244 17 136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2778 0890
PV-Malta@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Ελλάδα**Österreich**

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom (Northren Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Denna bipacksedel ändrades senast

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