

1. LEGEMIDLETS NAVN

Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter.
Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter.
Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis 300 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid.
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid.
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg irbesartan og 25 mg hydroklortiazid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter.

Rosa, bikonveks, oval, 6,5 x 12,7 mm filmdrasjert tablett merket med “H” på den ene siden og “I” på den andre siden.

Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter.

Rosa, bikonveks, oval, 8,2 x 16,0 mm filmdrasjert tablett merket med “H” på den ene siden og “I” på den andre siden.

Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis 300 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter.

Mørk rosa, bikonveks, oval, 8,2 x 16,0 mm filmdrasjert tablett merket med “H” på den ene siden og “I” på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon.

Denne fastdosekombinasjonen er indisert hos voksne pasienter hvor blodtrykket ikke er adekvat kontrollert med irbesartan eller hydroklortiazid alene (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis kan tas én gang daglig, uavhengig av måltider.

Dosetitrering med de individuelle komponentene (dvs. irbesartan og hydroklortiazid) kan være anbefalt.

Når det anses klinisk hensiktsmessig, kan overgang fra monoterapi til fast kombinasjon vurderes:

Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis 150 mg/12,5 mg kan gis til pasienter hvor blodtrykket ikke er adekvat kontrollert med hydroklortiazid eller irbesartan 150 mg alene;

Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis 300 mg/12,5 mg kan gis til pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med irbesartan 300 mg eller Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis 150 mg/12,5 mg;

Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis 300 mg/25 mg kan gis til pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis 300 mg/12,5 mg.

Doser høyere enn 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid én gang daglig anbefales ikke. Om nødvendig kan Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis gis sammen med et annet legemiddel mot hypertensjon (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Pga. hydroklortiazidkomponenten anbefales ikke Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min). Loop-diuretika bør velges fremfor tiazider til disse pasientene. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon hvor kreatininclearance er ≥ 30 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis er ikke indisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Tiazider bør brukes med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon. Ingen doseringsjustering av Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis er nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Eldre

Ingen doseringsjustering av Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis er nødvendig hos eldre pasienter.

Pediatrisk populasjon

Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis er ikke anbefalt brukt hos barn og ungdom på grunn av at sikkerhet og effekt ennå ikke har blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data..

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene, ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller andre sulfonamidderivate substanser (hydroklortiazid er en sulfonamidderivert substans).
- Graviditet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min).
- Refraktær hypokalemi, hyperkalsemi.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose og kolestase.
- Samtidig bruk av Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypotensjon - volumdepleterte pasienter:

Irbesartan/HCT har i sjeldne tilfeller vært assosiert med symptomatisk hypotensjon hos hypertensive pasienter uten andre risikofaktorer for hypotensjon. Symptomgivende hypotensjon kan forventes å forekomme hos pasienter som er volum- og/eller natriumdepleterte som følge av kraftig diuretikabehandling, saltfattig diett, diaré eller oppkast. Slike tilstander bør korrigeres før man starter behandling med Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis.

Renal arteriellenose – renovaskulær hypertensjon:

Det er økt risiko for alvorlig hypotensjon og nyreinsuffisiens når pasienter med bilateral renal arteriellenose eller stenose i arterien til en enkelt fungerende nyre, behandles med angiotensinkonvertasehemmere eller angiotensin II-reseptorantagonister. Selv om dette ikke er dokumentert for irbesartan/HCT, kan man forvente en lignende effekt.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplanterte:

Når Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, anbefales periodisk monitorering av kalium, kreatinin og urinsyre i serum. Det finnes ingen erfaring med administrering av irbesartan/HCT hos pasienter med nylig gjennomført nyretransplantasjon. Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (dvs. kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3). Tiaziddiuretisk azotemi kan opptre hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ingen doseringsjustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon hvor kreatininclearance er ≥ 30 ml/min. Imidlertid bør forsiktighet utvises hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 30 ml/min men < 60 ml/min) som får denne fastdosekombinasjonen.

Dobbel blokkering av renin-angiotensin-aldosteron-system (RAAS):

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Nedsatt leverfunksjon:

Tiazider skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom, siden mindre endringer i væske- og elektrolyttbalansen kan utløse hepatisk koma. Det er ingen klinisk erfaring med irbesartan/HCT hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati:

Som med andre vasodilatorer er spesiell forsiktighet indisert hos pasienter som lider av aorta- eller mitralklaffstenose, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær aldosteronisme:

Pasienter med primær hyperaldosteronisme vil vanligvis ikke respondere på antihypertensive legemidler som virker ved inhibering av renin-angiotensinsystemet. Bruk av Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis er derfor ikke anbefalt.

Metabolske og endokrine effekter:

Tiazidbehandling kan hemme glukosetoleransen. Latent diabetes mellitus kan bli manifest under behandling med tiazider. Irbesartan kan indusere hypoglykemi, spesielt hos diabetespasienter. Monitorering av blodsukker bør vurderes hos pasienter behandlet med insulin eller antidiabetika, og en dosejustering av insulin eller antidiabetika kan være nødvendig hvis indisert (se pkt. 4.5).

Elektrolyttubalanse:

Som for alle pasienter som behandles med tiaziddiuretika, skal periodiske målinger av serumelektrolytter utføres.

Tiazider, inkludert hydroklortiazid, kan gi væske- eller elektrolyttforstyrrelse (hypokalemi, hyponatremi og hypokloremisk alkalose). Symptomer på væske- eller elektrolyttforstyrrelser er munntørhet, tørste, svakhet, letargi, søvnighet, rastløshet, muskelsmerter eller kramper, muskeltretthet, hypotensjon, oliguri, takykardi og gastrointestinale forstyrrelser som kvalme eller oppkast.

Selv om hypokalemi kan utvikles under behandling med tiaziddiuretika, vil samtidig behandling med irbesartan kunne redusere diuretikainduert hypokalemi. Risikoen for hypokalemi er størst hos pasienter med levercirrhose, hos pasienter med rask diurese, hos de som har inadekvat peroralt inntak av elektrolytter og hos pasienter som får samtidig behandling med kortikosteroider eller ACTH. Derimot vil hyperkalemi kunne oppstå pga. irbesartankomponenten av Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis, spesielt samtidig med nedsatt nyrefunksjon og/eller hjertesvikt og diabetes mellitus.

Adekvat monitorering av serumkalium hos risikopasienter anbefales. Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd eller kaliumholdige salterstatninger bør brukes med forsiktighet ved samtidig behandling med Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis (se pkt. 4.5).

Det er ikke vist at irbesartan reduserer eller forhindrer diuretikainduert hyponatremi. Kloridmangelen er vanligvis mild og krever sjelden behandling.

Tiazider kan nedsette utskillelsen av kalsium i urinen og gi en forbigående og lett økning av serumkalsium uten kjente problemer ved kalsiummetabolismen. Markant hyperkalsemi kan være et tegn på skjult hyperparatyreooidisme. Behandling med tiazider bør seponeres før det utføres tester av paratyreoideafunksjonen.

Tiazider har vist seg å øke utskillelsen av magnesium i urin, noe som kan medføre hypomagnesemi.

Litium:

Kombinasjon av litium og irbesartan/HCT anbefales ikke (se pkt. 4.5)

Antidopingtest:

Hydroklortiazidinnholdet i dette legemidlet kan gi positivt analyseresultat i antidopingtester.

Generelt:

Hos pasienter hvor vaskulær tonus og nyrefunksjon hovedsakelig avhenger av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteron-systemet (f.eks. pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt eller underliggende nyresykdom, inkludert nyrearteriestenose), er akutt hypotensjon, uremi, oliguri eller sjeldnere også akutt nyresvikt (se pkt. 4.5), sett ved behandling med ACE-hemmere eller angiotensin II-reseptorantagonister som påvirker dette systemet. Som for ethvert antihypertensivt middel kan for stort blodtrykksfall forårsake myokardinfarkt eller hjerneslag hos pasienter med iskemisk kardiovaskulær og cerebrovaskulær sykdom. Hypersensitivetsreaksjoner mot hydroklortiazid kan opptre hos pasienter med eller uten allergi eller bronkial astma i anamnesen, men er mer sannsynlig hos pasienter med en slik sykehistorie.

Systemisk lupus erythematosus kan forverres eller aktiveres av tiaziddiuretika.

Det er rapportert om tilfeller av fotosensitivetsreaksjoner med tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Hvis fotosensitivetsreaksjon oppstår under behandling, anbefales det å seponere behandlingen. Hvis readministrering av diuretikumet anses som nødvendig, anbefales det å beskytte utsatte områder mot solen eller kunstig UVA.

Graviditet:

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister (AIIRA) bør ikke startes under graviditet. Med mindre fortsatt behandling med angiotensin II-reseptorantagonister anses nødvendig, bør pasienter som planlegger å bli gravide, flyttes over på alternativ antihypertensiv behandling som har en etablert sikkerhetsprofil for bruk ved graviditet. Når graviditet er diagnostisert, bør behandlingen med angiotensin II-reseptorantagonister stoppes umiddelbart, og alternativ behandling startes, dersom det er hensiktsmessig (se pkt. 4.3 og 4.6).

Koroidal effusjon, akutt myopi og sekundær akutt trangvinklet glaukom:

Sulfonamid-legemidler eller sulfonamidderivate legemidler kan forårsake en idiosynkratisk reaksjon som resulterer i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, forbigående myopi og akutt trangvinklet glaukom.

Selv om hydroklortiazid er et sulfonamid, er det så langt bare rapportert om isolerte tilfeller av trangvinklet glaukom med hydroklortiazid. Symptomene inkluderer plutselig opptreden av nedsatt synsskarphet eller øyesmerte og oppstår typisk innen to uker etter oppstart av legemidlet. Ubehandlet akutt trangvinklet glaukom kan gi permanent synstap. Primærbehandlingen er seponering av legemidlet så raskt

som mulig. Det kan være nødvendig å vurdere øyeblikkelig medisinsk eller kirurgisk behandling dersom det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Risikofaktorer for å utvikle akutt trangvinklet glaukom kan inkludere en historikk med sulfonamid- eller penicillinallergi (se pkt. 4.8).

Ikke-melanom hudkreft:

I to epidemiologiske studier fra det danske «Cancerregister» er det sett en økning i risiko for ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom) i pasienter med høy kumulativ dose av hydroklortiazid (HCTZ).

Fotosensitiserende effekter av HCTZ kan virke som en mulig mekanisme for ikke-melanom hudkreft. Pasienter som tar HCTZ bør informeres om risikoen for ikke-melanom hudkreft, samt rådes til å sjekke huden sin regelmessig for nye lesjoner, og raskt ta kontakt med lege ved mistenksomme hudforandringer. Forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV, bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig beskyttelse for å minimere risikoen for hudkreft. Mistenksomme hudforandringer bør undersøkes umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikke-melanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av HCTZ revurderes (se også pkt. 4.8).

Akutt respiratorisk toksisitet

Svært sjeldne alvorlige tilfeller av akutt respiratorisk toksisitet, inkludert akutt lungesviktsyndrom (ARDS) er rapportert etter inntak av hydroklortiazid. Lungeødem utvikler seg vanligvis innen minutter til timer etter inntak av hydroklortiazid. Ved debut inkluderer symptomene dyspné, feber, forverret lungetilstand og hypotensjon. Ved mistanke om diagnosen ARDS bør Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis seponeres og passende behandling gis. Hydroklortiazid skal ikke gis til pasienter som tidligere har fått ARDS etter inntak av hydroklortiazid.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre antihypertensiva:

Den antihypertensive effekten av Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis kan økes ved samtidig bruk av andre antihypertensive legemidler. Irbesartan og hydroklortiazid (i doser opptil 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid) er trygt blitt gitt sammen med andre antihypertensiva inkludert kalsiumkanalblokkere og betablokkere. Forutgående behandling med høye doser diuretika kan resultere i volumdepleksjon og risiko for hypotensjon når behandling med irbesartan med eller uten tiaziddiuretika initieres, med mindre volumdepleksjon korrigeres først (se pkt. 4.4).

Litium:

Reversibel økning i serumlitium-konsentrasjoner og toksisitet er rapportert ved samtidig administrasjon av litium og ACE-hemmere. Så langt er lignende effekter svært sjeldent rapportert med irbesartan. Videre er renal utskillelse av litium redusert ved tiazidbehandling slik at risikoen for litiumtoksisitet kan øke med Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis. Derfor anbefales ikke kombinasjon av litium og Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis (se pkt. 4.4). Hvis kombinasjonen anses nødvendig, anbefales nøye monitorering av serumlitium-nivå.

Legemidler som påvirker kalium:

Den kaliumsenkende effekten av hydroklortiazid reduseres av den kaliumsparende effekten til irbesartan. Imidlertid forventes det at denne effekten av hydroklortiazid på serumkalium vil bli potensert av andre legemidler som kan gi kaliumtap og hypokalemi (f.eks. andre kaliuretiske diuretika, laksantia, amfotericin, karbenoksolon, penicillin G-natrium). Til sammenligning har erfaring med bruk av andre legemidler som

blokkerer renin-angiotensin-systemet vist at samtidig behandling med kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, kaliumholdige salterstatninger eller andre legemidler som kan øke serumkalium (f.eks. Na-heparin), kan føre til økning i serumkalium. Adekvat monitorering av serumkalium hos risikopasienter anbefales (se pkt. 4.4).

Legemidler som påvirkes av forstyrrelser i serumkalium:

Regelmessig kontroll av serumkalium anbefales når Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis gis samtidig med legemidler som påvirkes av forstyrrelser i serumkalium (f.eks. digitalisglykosider, antiarytmika).

Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs):

Når angiotensin II-antagonister gis sammen med ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (dvs. selektive COX-2-hemmere, acetylsalisylsyre (>3 g/dag) og ikke-selektive NSAIDs), kan den antihypertensive effekten reduseres.

Som med ACE-hemmere kan samtidig bruk av angiotensin II-antagonister og NSAIDs føre til økt risiko for forverring av nyrefunksjonen, eventuelt akutt nyresvikt, og økning av serumkalium, spesielt hos pasienter som allerede har dårlig nyrefunksjon. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet, særlig hos eldre. Pasienter bør være tilstrekkelig hydrert, og det bør overveies å monitorere nyrefunksjonen etter oppstart av samtidig behandling og deretter regelmessig.

Repaglinid:

Irbesartan har potensial til å hemme OATP1B1. I en klinisk studie ble det rapportert at irbesartan økte C_{max} og AUC for repaglinid (substrat for OATP1B1) med henholdsvis 1,8 ganger og 1,3 ganger når irbesartan ble administrert 1 time før repaglinid. I en annen studie ble det ikke rapportert om noen relevant farmakokinetisk interaksjon da de to legemidlene ble administrert samtidig. Derfor kan en dosejustering av antidiabetisk behandling, som repaglinid, være nødvendig (se pkt. 4.4).

Ytterligere informasjon om interaksjoner med irbesartan:

I kliniske studier ble irbesartans farmakokinetikk ikke påvirket av hydroklortiazid. Irbesartan metaboliseres hovedsakelig via CYP2C9 og i mindre grad via glukuronidering. Ingen signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner ble sett ved samtidig behandling med irbesartan og warfarin, et legemiddel som metaboliseres via CYP2C9. Effekten av CYP2C9-induktorer som rifampicin på irbesartans farmakokinetikk er ikke vurdert. Digoksins farmakokinetikk ble ikke endret ved samtidig behandling med irbesartan.

Legemidler som inneholder aliskiren eller ACE-hemmere:

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Ytterligere informasjon om interaksjoner med hydroklortiazid:

Følgende midler kan interagere med diaziddiuretika hvis de gis samtidig:

Alkohol: Potensering av ortostatisk hypotensjon kan forekomme;

Antidiabetika (perorale legemidler og insulin): Dosejustering av diabetesmedisin kan være nødvendig (se pkt. 4.4);

Kolestyramin- og kolestipolresiner: Absorpsjonen av hydroklortiazid svekkes i nærvær av anionbytterresiner. Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis bør tas minimum én time før eller fire timer etter administrasjon av disse resinene;

Kortikosteroider, ACTH: Tap av elektrolytter, spesielt hypokalemi, kan bli forsterket;

Digitalisglykosider: Tiazid-indusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan fremme forekomst av digitalis-induserte hjertearytmier (se pkt. 4.4.);

Ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs): Administrering av ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler kan redusere den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive effekten av tiazid-diuretika hos noen pasienter;

Pressor-aminer (f.eks. noradrenalin): Effekten av vasopressoriske aminer kan bli nedsatt, men ikke tilstrekkelig til ikke å bruke dem;

Ikke-depolariserende muskelrelakserende midler (f.eks. tubokurarin): Effekten av ikke-depolariserende skjelettmuskelrelakserende midler kan bli potensert av hydroklortiazid;

Legemidler mot urinsyregikt: Dosejustering av legemidler mot urinsyregikt kan være nødvendig, da hydroklortiazid kan øke serumnivået av urinsyre. Økt dosering av probenecid eller sulfapyrazon kan være nødvendig. Samtidig behandling med tiaziddiuretika kan øke insidensen av overfølsomhetsreaksjoner overfor allopurinol;

Kalsiumsalter: Tiaziddiuretika kan øke serumkalsiumkonsentrasjonen pga. nedsatt utskillelse. Dersom kalsiumsupplement eller kalsiumsparende legemidler (f.eks. D-vitamin) må gis, bør serumkalsium overvåkes og kalsiumdosene justeres i samsvar med dette;

Karbamazepin: Samtidig bruk av karbamazepin og hydroklortiazid er forbundet med risiko for symptomatisk hyponatremi. Elektrolytter bør overvåkes ved samtidig bruk. En annen klasse diuretika bør brukes om mulig;

Andre interaksjoner: Den hyperglykemiske effekten av betablokkere og diazoksid kan bli forsterket av tiazider. Antikolinerge stoffer (f.eks. atropin, biperiden) kan øke biotilgjengeligheten av diuretika av tiazidtype ved å redusere gastrointestinal motilitet og ventrikkelenes tømningshastighet. Tiazider kan øke risikoen for bivirkninger som skyldes amantadin. Tiazider kan redusere den renale utskillelsen av cytotoxiske legemidler (f.eks. cyklofosfamid, metotreksat) og potensere deres myelosuppressive effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Angiotensin II reseptorantagonister (AIIRAs):

Bruk av AIIRAs anbefales ikke i svangerskapets første trimester (se pkt. 4.4). Bruk av AII-reseptorantagonister er kontraindisert i svangerskapets andre og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).
--

Epidemiologiske bevis vedrørende risiko for teratogen effekt etter eksponering for ACE-hemmere i løpet av første trimester av svangerskapet, er ikke entydige, men en liten risikoøkning kan ikke utelukkes. Det finnes ikke kontrollerte epidemiologiske data vedrørende risikoen med angiotensin II-reseptorantagonister (AIIRAs), men det kan likevel være en tilsvarende risiko for denne legemiddelklassen. Med mindre fortsatt behandling med angiotensin II-reseptorantagonister anses nødvendig, bør pasienter som planlegger å bli gravide, flyttes over på alternativ antihypertensiv behandling som har en etablert sikkerhetsprofil for bruk ved graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AIIRAs stanses umiddelbart, og hvis det er hensiktsmessig, skal alternativ behandling startes opp.

Eksponering overfor AIIRAs i løpet av andre og tredje trimester er kjent å indusere human føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramniose, retardert ossifikasjon) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon, hyperkalemi) (se pkt. 5.3).

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AIIRAs i andre eller tredje trimester av svangerskapet. Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt AIIRAs under svangerskapet (se også punkt 4.3 og 4.4).

Hydroklortiazid:

Det er begrenset med erfaring fra bruk av hydroklortiazid under graviditet, særlig i første trimester. Det er ikke utført tilstrekkelig med dyreforsøk.

Hydroklortiazid krysser placenta. Basert på den farmakologiske virkningsmekanismen til hydroklortiazid kan bruk under andre og tredje trimester av graviditeten redusere perfusjon av placenta og forårsake føtale og neonatale effekter som ikterus, forstyrrelser i elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

Hydroklortiazid skal ikke brukes for svangerskapsødemer, svangerskaphypertensjon eller preeklampsi på grunn av risiko for redusert plasmavolum og placentale hypoperfusjon, uten gunstig effekt på utvikling av sykdommen.

Hydroklortiazid skal ikke brukes ved essensiell hypertensjon hos gravide kvinner, unntatt i sjeldne tilfeller hvor ingen annen behandling kan brukes.

Siden Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis inneholder hydroklortiazid, anbefales det ikke under det første trimesteret i en graviditet. Skifte til egnet alternativ behandling bør foretas før planlagt graviditet.

Amming

Angiotensin II reseptorantagonister (AIIRAs)

Siden det ikke foreligger informasjon om bruk av irbesartan ved amming, anbefales ikke irbesartan brukt, og alternativ antihypertensiv behandling som har en bedre etablert sikkerhetsprofil for bruk ved amming anbefales, særlig ved amming av et nyfødt eller prematurt barn.

Det er ukjent hvorvidt irbesartan eller dets metabolitter skilles ut i morsmelk. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data hos rotter har vist utskillelse av irbesartan eller dets metabolitter i melk (se flere detaljer i pkt. 5.3).

Hydroklortiazid:

Hydroklortiazid utskilles i små mengder i morsmelken. Høye doser tiazider som forårsaker intens diurese kan hemme melkeproduksjonen. Bruk av hydroklortiazid under amming anbefales ikke. Dersom hydroklortiazid brukes under amming bør dosene være lavest mulig.

Fruktbarhet

Irbesartan har ikke hatt noen virkning på fruktbarheten hos behandlede rotter eller deres avkom opp til doseringsnivået som induserer de første tegnene på parental toksisitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Med utgangspunkt i stoffets farmakodynamikk, er det ikke sannsynlig at irbesartan/HCT påvirker evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Under bilkjøring eller bruk av maskiner bør en huske at svimmelhet eller tretthet noen ganger kan opptre under behandling av hypertensjon.

4.8 Bivirkninger

Kombinasjon av irbesartan/hydroklortiazid:

Blant 898 pasienter med hypertensjon som mottok ulike doser av irbesartan/hydroklortiazid (range: 37,5 mg/6,25 mg til 300 mg/25 mg) i placebo-kontrollerte prøver, opplevde 29,5 % av pasientene bivirkninger.

De vanligste rapporterte bivirkningene var svimmelhet (5,6 %), tretthet (4,9 %), kvalme/oppkast (1,8 %), og unormal urinering (1,4 %). I tillegg ble det i prøvene observert økninger i blodureanitrogen (BUN) (2,3 %), kreatinkinase (1,7 %) og kreatinin (1,1 %).

Irbesartan/hydroklortiazid-kombinasjon:

Tabell 1 beskriver de bivirkningene som ble observert etter spontan rapportering og i placebokontrollerte studier.

Frekvensen av bivirkninger listet opp nedenfor, er definert som følger:

Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$); svært sjeldne ($< 1/10,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene listet opp etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger i placebokontrollerte studier og spontanrapportering*

<i>Forstyrrelser i immunsystemet:</i>	Ikke kjent:	tilfeller av hypersensitivitetsreaksjoner som angioødem, utslett, urtikaria
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>	Ikke kjent:	hyperkalemi
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	Vanlige: Mindre vanlige: Ikke kjent:	svimmelhet ortostatisk svimmelhet hodepine
<i>Sykdommer i øre og labyrint:</i>	Ikke kjent:	tinnitus
<i>Hjertesykdommer:</i>	Mindre vanlige:	synkope, hypotensjon, takykardi, ødem
<i>Karsykdommer:</i>	Mindre vanlige:	rødming
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	Ikke kjent:	hoste
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	Vanlige: Mindre vanlige: Ikke kjent:	kvalme/oppkast diaré dyspepsi, dysgeusi
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	Mindre vanlige Ikke kjent:	gulsott hepatitt, unormal leverfunksjon
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	Mindre vanlige: Ikke kjent:	hevelse i ekstremitetene artralgi, myalgi
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>	Vanlige: Ikke kjent:	unormal vannlating nedsatt nyrefunksjon, inkludert isolerte tilfeller av nyresvikt hos risikopasienter (se pkt. 4.4).
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:</i>	Mindre vanlige:	seksuell dysfunksjon, endret libido
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	Vanlige:	utmattelse
<i>Undersøkelser:</i>	Vanlige: Mindre vanlige:	økninger i urinstoff i blodet (BUN), kreatinin og kreatinkinase reduksjoner i serumkalium og -natrium

* Hyppigheten av bivirkningene som er avdekket gjennom spontan rapportering, er angitt som "ikke kjent"

Tilleggsinformasjon med hensyn til de enkelte komponentene: I tillegg til bivirkningene ovenfor for kombinasjonspreparatet kan andre bivirkninger som tidligere er rapportert med en av de individuelle komponentene, være en potensiell bivirkning av Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis. Tabell 2 og 3 under viser bivirkninger som er rapportert for de individuelle komponentene i Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis.

Tabell 2: Bivirkninger som er rapportert ved bruk av **irbesartan** alene;

<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Ikke kjent:	anemi, trombocytopeni
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	Mindre vanlige:	brystsmerter
<i>Forstyrrelser i immunsystemet:</i>	Ikke kjent:	anafylaktisk reaksjon inkludert anafylaktisk sjokk
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>	Ikke kjent:	hypoglykemi

Tabell 3: Bivirkninger (uavhengig av relasjon til legemiddel) som er rapportert ved bruk av **hydroklortiazid** alene;

<i>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)</i>	Ikke kjent:	Ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom)
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Ikke kjent:	Aplastisk anemi, benmargsdepresjon, nøytropeni/agranulocytose, hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni
<i>Psykiatriske lidelser</i>	Ikke kjent:	Depresjon, søvnforstyrrelser
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	Ikke kjent:	Vertigo, parestesi, ørhet, rastløshet
<i>Øyesykdommer</i>	Ikke kjent:	Forbigående sløret syn, xantopsi, koroidal effusjon, akutt myopi og sekundær akutt trangvinklet glaukom
<i>Hjertesykdommer:</i>	Ikke kjent:	Hjerterytmeforstyrrelser
<i>Karsykdommer:</i>	Ikke kjent:	Postural hypotensjon
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	Svært sjeldne:	Akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)
	Ikke kjent:	Respiratorisk distress (inkludert pneumoni og lungeødem)
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	Ikke kjent:	Pankreatitt, anoreksi, diaré, forstoppelse, magebesvær, sialadenitt, redusert appetitt
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	Ikke kjent:	Gulsott (intrahepatisk kolestatisk gulsott)
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>	Ikke kjent:	Anafylaktiske reaksjoner, toksisk epidermal nekrolyse, nekrotiserende angitt (vaskulitt, kutan vaskulitt), kutan lupus erythematosuslignende reaksjoner, reaktivering av kutan lupus erythematosus, fotosensitivitetsreaksjoner, utslett, urtikaria
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	Ikke kjent:	Svakhet, muskelspasmer
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>	Ikke kjent:	Interstitiell nefritt, nedsatt nyrefunksjon
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	Ikke kjent:	Feber
<i>Undersøkelser:</i>	Ikke kjent:	Elektrolyttforstyrrelser (inkludert hypokalemi og hyponatremi, se pkt. 4.4), hyperurikemi, glykosuri, hyperglykemi, økning av kolesterol og triglyserider

Bivirkninger (spesielt elektrolyttforstyrrelser) av hydroklortiazid er doseavhengige og kan øke ved opptitrering av hydroklortiazid.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Ikke-melanom hudkreft: Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ingen spesifikk informasjon er tilgjengelig med hensyn til behandling av overdose med irbesartan/HCT. Pasienten bør overvåkes nøye, og det bør gis symptomatisk og støttende behandling. Behandlingen avhenger av tid fra inntak og symptomenes alvorlighetsgrad. Mulige tiltak inkluderer induksjon av brekning og/eller ventrikkelskylling. Medisinsk kull kan muligens være til nytte i behandlingen av overdose. Serumelektrolytter og kreatinin skal måles hyppig. Dersom hypotensjon inntreffer, bør pasienten legges i horisontal stilling, og elektrolytt- og væsketilførsel bør gis raskt.

De mest sannsynlige manifestasjonene av en overdose med irbesartan forventes å være hypotensjon og takykardi. Bradykardi kan muligens også oppstå.

Overdose med hydroklortiazid er assosiert med elektrolytt-tap (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) og dehydrering som skyldes stor diurese. De vanligste tegn og symptomer på overdose er kvalme og somnolens. Hypokalemi kan føre til muskelpasmer og/eller forsterke hjerterytmeforstyrrelser assosiert med samtidig behandling med digitalisglykosider eller visse antiarytmika.

Irbesartan fjernes ikke ved hemodialyse. Det er ikke fastlagt i hvor stor grad hydroklortiazid fjernes ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Angiotensin II-antagonister og diuretika
ATC-kode: C09D A04.

Virkningsmekanisme

Irbesartan/HCT er en kombinasjon av en angiotensin II-reseptorantagonist, irbesartan, og et tiaziddiuretikum, hydroklortiazid. Kombinasjonen av disse to komponentene gir additiv antihypertensiv effekt og reduserer blodtrykket mer enn hver av de to komponentene alene.

Irbesartan er en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin II-reseptorantagonist (subtype AT₁). Den forventes å blokkere alle virkningene av angiotensin II som er mediert av AT₁-reseptoren, uavhengig av kilde eller syntesevei for angiotensin II. Den selektive hemmingen av AT₁-reseptorer fører til økning av plasmarenin og angiotensin II- nivå og reduksjon i konsentrasjon av plasma-aldosteron. Serumkalium blir ikke signifikant påvirket av irbesartan alene ved de anbefalte doser hos pasienter uten risiko for elektrolyttforstyrrelser (se pkt. 4.4 og 4.5). Irbesartan hemmer ikke ACE (kininase II), et enzym som genererer angiotensin II samt degraderer bradykinin til inaktive metabolitter. Irbesartan trenger ikke metabolsk aktivering for å ha effekt.

Hydroklortiazid er et tiaziddiuretikum. Mekanismen bak den antihypertensive effekten til tiaziddiuretika er ikke fullstendig kjent. Tiazider påvirker renale tubulære mekanismer for reabsorpsjon av elektrolytter ved å direkte øke utskillelsen av natrium og klorid i omtrent like mengder. Den diuretiske effekten av hydroklortiazid reduserer plasmavolumet, øker plasmareninaktiviteten, øker aldosteronsekresjon, med

påfølgende økning i utskillelse av kalium og bikarbonat i urinen samt reduksjon i serumkalium. Sannsynligvis via blokkade av renin-angiotensin-aldosteron-systemet, kan samtidig behandling med irbesartan reversere kaliumtapet assosiert med disse diuretika. Med hydroklortiazid starter diuresen i løpet av 2 timer, og maksimal effekt oppstår etter ca. 4 timer, mens effekten varer i ca. 6-12 timer.

Kombinasjonen av hydroklortiazid og irbesartan gir en doserelatert additiv reduksjon i blodtrykket over hele det terapeutiske doseringsnivået. Tillegg av 12,5 mg hydroklortiazid til 300 mg irbesartan én gang daglig hos pasienter som ikke er adekvat kontrollert med 300 mg irbesartan alene, resulterte i ytterligere placebokorrigerte reduksjoner av det diastoliske blodtrykket på 6,1 mmHg ved laveste punkt (24 timer etter administrasjon). Kombinasjonen av 300 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid ga en samlet reduksjon i placebosubtrahert systolisk/diastolisk blodtrykk på opptil 13,6/11,5 mmHg.

Begrensede kliniske data (7 av 22 pasienter) antyder at pasienter som ikke er kontrollert med 300 mg/12,5 mg-kombinasjonen, kan respondere på opptitrering til 300 mg/25 mg. Det ble observert en blodtrykkssenkende effekt på både det systoliske (SBT) og diastoliske blodtrykket (DBT) hos disse pasientene (hhv. 13,3 og 8,3 mmHg).

Dosering én gang daglig med 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid ga ved laveste punkt (24 timer etter administrasjon) gjennomsnittlige placebojusterte reduksjoner av det systoliske og diastoliske blodtrykket på henholdsvis 12,9 mmHg og 6,9 mmHg hos pasienter med mild til moderat hypertensjon. Maksimal effekt opptrådte etter 3-6 timer. Vurdert med ambulatorisk blodtrykksmåling ga kombinasjonen 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid én gang daglig jevn reduksjon i blodtrykket over 24 timer med gjennomsnittlig 24-timers placebokorrigert systolisk/diastolisk reduksjon på 15,8/10,0 mmHg. Med ambulatorisk blodtrykksmåling var minste til høyeste effekt med irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg på 100 %. Målt ved legebesøk var minste til høyeste effekt på hhv. 68 % og 76 % med irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg og irbesartan/hydroklortiazid 300 mg/12,5 mg. Disse effektene over 24 timer ble registrert uten at blodtrykket ble senket uforholdsmessig mye ved maksimal blodtrykkreduksjon og er forenlig med sikker og effektiv blodtrykksreduksjon med doseringsintervall én gang daglig.

Hos pasienter som ikke var adekvat kontrollert med 25 mg hydroklortiazid alene, ga tillegg av irbesartan en ytterligere gjennomsnittlig placebosubtrahert systolisk/diastolisk blodtrykkreduksjon på 11,1/7,2 mmHg.

Den blodtrykkssenkende effekten av irbesartan i kombinasjon med hydroklortiazid er merkbar allerede etter første dose og øker ytterligere i løpet av 1-2 uker med maksimal effekt etter 6-8 uker. I langsiktige oppfølgingsstudier var effekten av irbesartan/hydroklortiazid opprettholdt etter mer enn ett år. Selv om tilbakefall av hypertensjon ("rebound hypertension") ikke er spesielt undersøkt med irbesartan/hydroklortiazid, har dette ikke vært sett hverken med irbesartan eller hydroklortiazid.

Effekten av kombinasjonen irbesartan og hydroklortiazid på morbiditet og mortalitet er ikke undersøkt. Epidemiologiske studier har vist at langtidsbehandling med hydroklortiazid reduserer risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Det er ingen alders- eller kjønnsforskjell i respons på irbesartan/hydroklortiazid. Som med andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-systemet, responderer fargede hypertensive pasienter betydelig mindre på irbesartan som monoterapi. Når irbesartan gis samtidig med en lav dose hydroklortiazid (12,5 mg daglig), nærmer den antihypertensive responsen for fargede seg den som ses for ikke-svarte pasienter.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av irbesartan/hydroklortiazid som initial terapi for alvorlig hypertensjon (definert som SeDBP ≥ 110 mm Hg) ble evaluert i en multisenter-, randomisert, dobbeltblindet, 8-ukers, parallell-armstudie med aktiv kontroll. Totalt 697 pasienter ble randomisert i et 2:1 forhold til enten irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg eller irbesartan 150 mg og opptitret (før måling av respons av den lave dosen) etter en uke til irbesartan/hydroklortiazid 300 mg/25 mg eller irbesartan 300 mg.

Det var 58 % menn i studien. Alderen var gjennomsnittlig 52,5 år, 13 % var ≥ 65 år, og bare 2 % var ≥ 75 år. 12 % av pasientene var diabetikere, 34 % hadde hyperlipidemi og den vanligste kardiovaskulære tilstanden var angina pectoris hos 3,5 % av pasientene.

Det primære endepunktet i studien var å sammenligne andelen pasienter som hadde fått kontroll på SeDBP (SeDBP < 90 mm Hg) ved 5 ukers behandling. Førtisju prosent (47,2 %) av pasientene som fikk kombinasjonen, oppnådde et laveste SeDBP < 90 mmHg sammenlignet med 33,2 % av pasientene behandlet med irbesartan alene ($p = 0,0005$). Gjennomsnittlig baseline blodtrykk var omtrent 172/113 mm Hg i hver behandlingsarm, og reduksjon i SeSBP/SeDBP etter fem uker var 30,8/24,0 mm Hg og 21,1/19,3 mm Hg for henholdsvis irbesartan/hydroklortiazid og irbesartan ($p < 0,0001$).

Typen og insidensen av bivirkninger rapportert for pasienter behandlet med kombinasjonen, var sammenlignbar med bivirkningene for pasienter på monoterapi. I løpet av den åtte uker lange behandlingsperioden var det ingen rapporterte tilfeller av synkope i noen av behandlingsgruppene. Det var henholdsvis 0,6 % og 0 % pasienter med hypotensjon og 2,8 % og 3,1 % pasienter med svimmelhet som bivirkning i kombinasjons- og monoterapigruppene.

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper.

ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

Ikke-melanom hudkreft

Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft. En studie omfattet en populasjon bestående av 71 533 tilfeller av basalcellekarsinom (BCC) og 8629 tilfeller av epitelcellekarsinom (SCC). Begge gruppene ble sammenlignet med henholdsvis 1 430 833 og 172 462 befolkningskontroller. Høy bruk av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativ dose) ble assosiert med justert odds ratio (OR) på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) for BCC og 3,98 (95 % KI: 3,68-4,31) for SCC.

En klar sammenheng i kumulativ doserespons ble observert for både BCC og SCC. En annen studie viste en mulig sammenheng mellom leppekreft (SCC) og eksponering for HCTZ: 633 tilfeller av leppekreft ble sammenlignet med 63 067 befolkningskontroller ved bruk av en parvis matching strategi. Studien demonstrerte at risikoen økte med økende kumulativ dose, med en justert OR på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6), økende til OR på 3,9 (3,0-4,9) ved høy bruk (~25 000 mg) og OR på 7,7 (5,7-10,5) for den høyeste kumulative dosen (~100 000 mg) (se også pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Samtidig behandling med hydroklortiazid og irbesartan har ingen effekt på farmakokinetikken til noen av legemidlene.

Absorpsjon

Irbesartan og hydroklortiazid er peroralt virksomme stoffer og krever ikke biotransformasjon for å bli aktive. Etter peroral administrering av irbesartan/hydroklortiazid er den absolutte biotilgjengeligheten for irbesartan 60-80 % og for hydroklortiazid 50-80 %. Mat påvirker ikke irbesartans/hydroklortiazids biotilgjengelighet. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 1,5-2 timer etter peroral administrering for irbesartan og 1-2,5 timer for hydroklortiazid.

Distribusjon

Bindingen til plasmaproteiner er ca. 96 % med ubetydelig binding til cellulære blodkomponenter. Distribusjonsvolumet for irbesartan er 53-93 liter. Hydroklortiazid er 68 % proteinbundet i plasma og distribusjonsvolumet er 0,83-1,14 l/kg.

Linearitet/ikke-linearitet

Irbesartans farmakokinetikk er lineær og doseproporsjonal i doseringsområdet 10-600 mg. Ved doser over 600 mg var økningen i absorpsjon etter oralt inntak mindre enn proporsjonal, men mekanismen bak dette er ikke kjent. Total kroppsclearance og renal clearance er henholdsvis 157-176 og 3,0-3,5 ml/min. Terminal halveringstid for irbesartan er 11-15 timer. Steady-state plasmakonsentrasjon oppnås i løpet av 3 dager etter behandlingsstart med dosering én gang daglig. Begrenset akkumulering av irbesartan (< 20 %) er observert i plasma etter gjentatte doseringer én gang daglig. I en studie ble det observert noe høyere plasmakonsentrasjon av irbesartan hos kvinnelige hypertonikere. Imidlertid var det ingen forskjell mht. halveringstid og akkumulering av irbesartan. Ingen dosejustering er nødvendig hos kvinnelige pasienter. Irbesartan AUC og C_{maks} -verdier var også noe høyere hos eldre personer (≥ 65 år) sammenliknet med yngre (18-40 år). Men halveringstiden var ikke signifikant endret. Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter. Gjennomsnittlig plasmahalveringstid for hydroklortiazid rapporteres å være i området 5-15 timer.

Biotransformasjon

Etter oral eller intravenøs administrering av ^{14}C irbesartan kommer 80-85 % av sirkulerende plasmaradioaktivitet fra uforandret irbesartan. Irbesartan metaboliseres i leveren ved glukuronidkonjugering og oksidasjon. Den viktigste sirkulerende metabolitten er irbesartanglukuronid (ca. 6 %). *In vitro*-studier tyder på at irbesartan hovedsakelig oksideres av cytokrom P450-enzymet CYP2C9, mens isoenzym CYP3A4 har neglisjerbar effekt.

Eliminasjon

Irbesartan og dets metabolitter elimineres både via galle og nyrer. Etter enten oral eller intravenøs administrering av ^{14}C irbesartan gjenfinnes ca. 20 % av radioaktiviteten i urinen og resten i feces. Mindre enn 2 % av dosen utskilles uforandret i urinen som uforandret irbesartan. Hydroklortiazid metaboliseres ikke, men elimineres raskt via nyrene. Minst 61 % av en peroral dose elimineres uforandret i løpet av 24 timer. Hydroklortiazid passerer placentabarrieren, men ikke blod-hjerne-barrieren, og utskilles i morsmelk.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og pasienter i hemodialyse, er farmakokinetiske parametere for irbesartan ikke signifikant endret. Irbesartan fjernes ikke ved hemodialyse. Hos pasienter med en kreatininclearance < 20 ml/min ble eliminasjonshalveringstiden for hydroklortiazid rapportert å øke til 21 timer.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med mild til moderat cirrhose er farmakokinetiske parametere for irbesartan ikke signifikant endret. Det er ikke gjort studier hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Irbesartan/hydroklortiazid

Den potensielle toksisiteten ved bruk av kombinasjonen irbesartan/ hydroklortiazid etter peroral administrering er undersøkt i rotter og silkeaper i studier av opptil seks måneders varighet. Det ble ikke observert noen toksikologiske funn med relevans til human terapeutisk bruk. Følgende forandringer, observert hos rotter og silkeaper som fikk irbesartan/hydroklortiazid- kombinasjonen som 10/10 og 90/90 mg/kg/dag, ble også sett med ett av de to legemidlene alene og/eller var sekundært til reduksjon i blodtrykket (ingen signifikante toksikologiske interaksjoner ble observert):

- nyreforandringer, karakterisert ved en lett økning i serum urea og kreatinin og hyperplasi/hypertrofi av det jukstaglomerulære apparat, noe som er en direkte konsekvens av irbesartans interaksjon med renin-angiotensin-systemet
- lett reduksjon i erytrocyttparametre (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit)
- fargeforandring av magen, sår og fokal nekrose av mageslimhinnen ble observert hos noen få rotter i en 6 md. toksisitetsstudie med irbesartan 90 mg/kg/dag, hydroklortiazid 90 mg/kg/dag og irbesartan/hydroklortiazid 10/10 mg/kg/dag. Disse lesjonene ble ikke observert hos aper;
- fall i serumkalium som skyldes hydroklortiazid som delvis ble forebygget da hydroklortiazid ble gitt i kombinasjon med irbesartan.

De fleste av effektene ovenfor synes å være en følge av irbesartans farmakologiske aktivitet (blokade av angiotensin II induert hemming av reninfrisettelse med stimulering av reninproduserende celler), og dette sees også med hemmere av angiotensinkonverterende enzym. Disse funnene synes ikke å ha noen relevans for bruk i terapeutiske doser av irbesartan/hydroklortiazid hos mennesker.

Ingen teratogene effekter ble sett hos rotter som fikk irbesartan og hydroklortiazid i kombinasjon i doser som ga toksiske reaksjoner i moryret. Effekten til irbesartan/hydroklortiazid-kombinasjonen på fertilitet er ikke evaluert i dyrestudier, siden det ikke er vist effekt på fertilitet hos dyr eller mennesker med hverken irbesartan eller hydroklortiazid gitt alene. Men en annen angiotensin II-reseptorantagonist, gitt alene, påvirket fertilitetsparametre i dyrestudier. Disse funnene ble også observert ved lavere doser av denne angiotensin II-antagonisten da den ble gitt i kombinasjon med hydroklortiazid.

Det var ingen holdepunkter for mutagenitet eller klastogenitet med kombinasjonen irbesartan/hydroklortiazid. Det karsinogene potensialet av irbesartan og hydroklortiazid i kombinasjon er ikke evaluert i dyrestudier.

Irbesartan

Det ble ikke vist unormal systemisk eller organspesifikk toksisitet ved klinisk relevante doser.

I prekliniske sikkerhetsstudier ga høye doser irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos rotter og ≥ 100 mg/kg/dag hos silkeaper) en reduksjon i parametre for røde blodlegemer (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit). Ved meget høye doser (≥ 500 mg/kg/dag) induserte irbesartan degenerative forandringer i nyrene (som interstitiell nefritt, tubulær distensjon, basofile tubuli, økt plasmakonsentrasjon av urea og kreatinin) hos rotte og silkeape, og dette antas å være sekundært til den hypotensive effekten av legemidlet som fører til

nedsatt renal blodgjennomstrømming. Videre induerte irbesartan hyperplasi/hypertrofi av jukstaglomerulære celler (hos rotte ved ≥ 90 mg/kg/dag, hos aper ved ≥ 10 mg/kg/dag). Alle disse forandringene anses å være forårsaket av irbesartans farmakologiske egenskaper. Ved terapeutiske irbesartandoser hos mennesker, synes hyperplasi/hypertrofi av jukstaglomerulære celler ikke å ha noen relevans.

Det var ingen evidens for mutagenitet, klastogenitet eller karsinogenitet.

Fruktbarhet og reproduksjonsevne er ikke påvirket i studier av hann- og hunnrotter selv ved orale doser med irbesartan som forårsaker noe parental toksisitet (fra 50 til 650 mg/kg/dag), inkludert dødelighet ved høyeste dose. Ingen signifikante virkninger på antall gule legemer, implantater eller levende fetus ble observert. Irbesartan påvirket ikke avkommets overlevelse eller reproduksjon. Studier hos dyr indikerer at radiomerket irbesartan er påvist hos fetus av rotte og kanin. Irbesartan skilles ut i morsmelk hos ammende rotter.

Dyrestudier med irbesartan viste forbigående toksiske effekter (økt nyrebekkenstørrelse, hydroureter eller subkutan ødem) hos rottefostre, som forsvant etter fødselen. Hos kaniner ble det observert abort eller tidlig resorpsjon ved doser som forårsaket signifikant maternell toksisitet, inkludert mortalitet. Det er ikke observert teratogene effekter hos rotte eller kanin.

Hydroklortiazid

Det er funnet enkelte tvetydige tegn på gentoksisitet eller karsinogenitet i noen eksperimentelle modeller.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Tablettkjerne

Mannitol (E 421)

Povidon (K29-32 eller tilsvarende)

Cellulose, mikrokrySTALLINS

Krysskarmelosenatrium

Silika, vannfri kolloidal

Magnesiumstearat

Drasjering

Polyvinylalkohol

Titandioksid (E 171)

Makrogol 3350

Talkum

Jernoksid, gult (E 172)

Jernoksid, rødt (E 172)

Jernoksid, sort (E 172) (bare for Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis 300 mg/12,5 mg og

Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis 300 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Al/PVDC blisterpakning: Oppbevares ved høyst 25 °C.

HDPE-tablettboks med tørkemiddel: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Al/PVDC blisterpakning og HDPE-tablettboks med tørkemiddel:

Blisterpakning: 14, 28, 30, 56, 60, 98 og 100 filmdrasjerte tabletter

Tablettboks: 100, 250 og 500 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Island

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

150 mg/12,5 mg: 09-6879

300 mg/12,5 mg: 09-6880

300 mg/25 mg: 09-6881

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18.01.2011

Dato for siste fornyelse: 20.12.2016

10. OPPDATERINGSDATO

29.06.2023