

1. LEGEMIDLETS NAVN

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz, 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 19,5 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Aprikosfarget, oval, bikonveks, filmdrasjert tablett med 300H preget på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon.

Denne fastdosekombinasjonen er indisert for voksne pasienter som ikke oppnår adekvat blodtrykkskontroll med irbesartan eller hydroklortiazid alene (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz kan tas én gang daglig, med eller uten mat.

Dosetitrering med de enkelte komponentene (irbesartan og hydroklortiazid) kan anbefales.

Når det er klinisk hensiktsmessig, kan direkte skifte fra monoterapi til fast kombinasjon vurderes:

- Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 150 mg/12,5 mg kan gis til pasienter som ikke har oppnådd adekvat blodtrykkskontroll med hydroklortiazid eller irbesartan 150 mg alene.
- Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 300 mg/12,5 mg kan gis til pasienter som ikke har hatt tilstrekkelig effekt av irbesartan 300 mg eller av Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 300 mg/25 mg kan gis til pasienter som ikke har hatt tilstrekkelig effekt av Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 300 mg/12,5 mg.

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

På grunn av hydroklortiazidkomponenten anbefales ikke Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min). Loopdiuretika er foretrukket fremfor tiazider i denne populasjonen. 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/Hydrochlorothiazide Sandoz er ikke indisert for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Tiazider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Ingen dosejustering av Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Eldre

Ingen dosejustering av Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz er nødvendig hos eldre.

Pediatrisk populasjon

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz anbefales ikke til barn og unge fordi sikkerhet og effekt ikke er fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til peroral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller andre sulfonamidderiverte 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/Hydrochlorothiazide Sandoz og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypotensjon – volumdepleterte pasienter

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz har i sjeldne tilfeller vært relatert til symptomatisk hypotensjon hos hypertensive pasienter uten andre risikofaktorer for hypotensjon. Symptomatisk hypotensjon kan forventes å oppstå hos pasienter som har volum- og/eller natriumdepleksjon etter intensiv diuretikabehandling, saltrestriksjon, diaré eller oppkast. Slike tilstander bør korrigeres før behandling med Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz igangsettes.

Nyrearteriastenose – renovaskulær hypertensjon

Det er økt risiko for alvorlig hypotensjon og nyreinsuffisiens når pasienter med bilateral nyrearteriastenose eller stenose i arterien til én enkelt fungerende nyre, behandles med angiotensin-konverterende enzym-hemmere eller angiotensin II-reseptorantagonister. Hos slike pasienter må nyrefunksjonen overvåkes nøye. Selv om dette ikke er dokumentert for Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz, kan en lignende effekt forventes.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplanterte

Når Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, anbefales periodisk kontroll av kalium, kreatinin og urinsyre i serum. Erfaring mangler vedrørende administrering av Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz til pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon. Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3).

Tiaziddiuretika-relatert azotemi kan opptre hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon som medfører en kreatininclearance på ≥ 30 ml/min. Denne fastdosekombinasjonen bør imidlertid administreres med forsiktighet hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 30 ml/min, men < 60 ml/min).

Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (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 blokkade 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 blokkade 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 bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom, ettersom mindre endringer i væske- og elektrolyttbalansen kan utløse hepatisk koma. Det foreligger ingen klinisk erfaring med Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Aorta- og mitralstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som for andre vasodilatorer må spesiell forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær aldosteronisme

Pasienter med primær aldosteronisme vil vanligvis ikke respondere på antihypertensiva som virker via hemming av renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Bruk av Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz anbefales derfor ikke.

Metabolske og endokrine effekter

Tiazidbehandling kan nedsette glukosetoleransen. Hos diabetikere kan det bli nødvendig med dosejustering av insulin eller perorale hypoglykemika. Latent diabetes mellitus kan bli manifest under behandling med tiazider.

Behandling med tiaziddiuretika er relatert til en økning i kolesterol- og triglyseridnivået, men ved dosen på 12,5 mg hydroklortiazid, er det rapportert om minimale eller ingen effekter. Hyperurikemi og symptomatisk urinsyregikt kan forekomme hos visse pasienter som får tiazidbehandling.

Elektrolyttforstyrrelser

Som for alle pasienter som behandles med diuretika, bør elektrolytter i serum kontrolleres regelmessig.

Tiazider, inkludert hydroklortiazid, kan gi væske- eller elektrolyttforstyrrelse (hypokalemi, hyponatremi og hypokloremisk alkalose). Varselsignaler på væske- eller elektrolyttforstyrrelse er munntørrhet, tørste, slapphet, døsigheit, søvnighet, rastløshet, muskelsmerter eller -kramper, muskeltretthet, hypotensjon, oliguri, takykardi og gastrointestinale forstyrrelser som kvalme og oppkast.

Selv om hypokalemi kan utvikles under behandling med tiaziddiuretika, vil samtidig behandling med irbesartan kunne redusere diuretikaindusert hypokalemi. Risikoen for hypokalemi er størst hos pasienter med levercirrhose, hos pasienter med rask diurese, hos pasienter med inadekvat peroralt inntak av elektrolytter, og hos pasienter som samtidig behandles med kortikosteroider eller ACTH.

Derimot vil hyperkalemi kunne oppstå på grunn av irbesartankomponenten i Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz, spesielt dersom det foreligger nedsatt nyrefunksjon og/eller hjertesvikt og diabetes mellitus. Adekvat kontroll av serumkalium hos risikopasienter anbefales. Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd eller kaliumholdige salterstatninger bør brukes med forsiktighet ved samtidig behandling med Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz (se pkt. 4.5).

Det er ikke påvist at irbesartan reduserer eller forhindrer diuretikaindusert hyponatremi.

Kloridmangelen er vanligvis mild og krever sjelden behandling.

Tiazider kan nedsette utskillelsen av kalsium i urinen og gi en forbigående og lett økning i serumkalsium uten kjent feil ved kalsiummetabolismen. Betydelig hyperkalsemi kan være tegn på maskert hyperparatyreooidisme. Tiazider bør seponeres før paratyreoideafunksjonen utredes.

Tiazider er vist å øke urinutskillelsen av magnesium, noe som kan gi hypomagnesemi.

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) hos pasienter med høy kumulativ dose av hydroklorotiazid (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 mistenkelige 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 ikke-melanom hudkreft. Mistenkelige 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).

Litium

Kombinasjonen av litium og Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Dopingtester

Hydroklortiazidinnholdet i dette legemidlet kan gi positivt utslag på dopingtester.

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), har behandling med ACE-hemmere eller angiotensin II-reseptorantagonister som påvirker dette systemet, vært assosiert med akutt hypotensjon, azotemi, oliguri eller sjeldnere akutt nyresvikt (se pkt. 4.5). Som for ethvert antihypertensivt legemiddel vil en svært kraftig blodtryksreduksjon hos pasienter med iskemisk kardiomyopati eller iskemisk kardiovaskulær sykdom, kunne føre til hjerteinfarkt eller hjerneslag.

Overfølsomhetsreaksjoner overfor hydroklortiazid kan opptre hos pasienter med eller uten allergi eller bronkial astma i anamnesen, men er mer sannsynlig hos pasienter med en slik sykehistorie.

Det er rapportert om eksaserbasjoner eller aktivering av systemisk lupus erythematosus ved bruk av tiaziddiuretika.

Det er rapportert om tilfeller av lysfølsomhetsreaksjoner ved bruk av tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Hvis det forekommer lysfølsomhetsreaksjoner under behandlingen, anbefales det at behandlingen seponeres. Hvis gjenopptatt administrering av diuretika anses som nødvendig, anbefales det å beskytte utsatte områder mot sol eller kunstig UVA.

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister (AIIRAs) bør ikke startes under graviditet. Med mindre fortsatt bruk av AIIRAs anses som helt nødvendig, bør pasienter som

planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Ved påvist graviditet bør behandlingen med AIIRAs seponeres umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling initieres (se pkt. 4.3 og 4.6).

Forsiktighetsregler med hensyn til hjelpestoffer

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvelig laktasemangel, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

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

Koroidal effusjon, akutt myopi og sekundært akutt trangvinkelglaukom

Sulfonamider eller sulfonamidderivater kan forårsake en idiosynkratisk reaksjon som resulterer i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, forbigående myopi og akutt trangvinkelglaukom. Selv om hydroklortiazid er et sulfonamid, er det hittil rapportert bare isolerte tilfeller av akutt trangvinkelglaukom ved bruk av hydroklortiazid. Symptomene omfatter akutt redusert synsskarphet eller øyesmerter og opptrer vanligvis timer til uker etter oppstart av behandlingen. Ubehandlet akutt trangvinklet glaukom kan føre til permanent synstap. Det primære tiltaket er å seponere legemidlet så raskt som mulig. Umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling kan være nødvendig dersom det intraokulære trykket fortsatt er høyt. Risikofaktorer for utvikling av akutt trangvinkelglaukom kan omfatte kjent sulfonamid- eller penicillinallergi (se pkt. 4.8).

Akutt luftveistoksisitet

Det er rapportert svært sjeldne tilfeller av akutt luftveistoksisitet, inkludert akutt lungesviktsyndrom (ARDS) etter bruk av hydroklortiazid. Lungeødem ble typisk utviklet i løpet av minutter eller timer etter inntak av hydroklortiazid. Ved inntreden omfatter symptomene dyspné, feber, nedsatt lungefunksjon og hypotensjon. Dersom diagnosen ARDS mistenkes, skal Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz seponeres og hensiktsmessig behandling gis. Hydroklortiazid skal ikke administreres til pasienter som tidligere har opplevd ARDS etter inntak av hydroklortiazid.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre antihypertensiva

Den antihypertensive effekten av Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz kan økes ved samtidig bruk av andre antihypertensiva. Irbesartan og hydroklortiazid (i doser på opptil 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid) er trygt blitt gitt sammen med andre antihypertensiva, inkludert kalsiumkanalblokkere og beta-adrenerge blokkere. Forutgående behandling med høye doser diuretika kan gi volumdepleksjon og risiko for hypotensjon når behandling med irbesartan med eller uten tiaziddiuretika initieres, med mindre volumdepleksjonen korrigeres først (se pkt. 4.4).

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).

Litium

Reversibel økning i serumlitium og litiumtoksisitet har vært rapportert ved samtidig behandling med litium og ACE-hemmere. Så langt er lignende effekter svært sjeldent rapportert med irbesartan. Videre er renal clearance av litium redusert ved tiazidbehandling, slik at risikoen for litiumtoksisitet kan øke ved bruk av Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz. Kombinasjonen litium og Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz anbefales derfor ikke (se pkt. 4.4). Hvis kombinasjonen viser seg å være nødvendig, anbefales nøye overvåking av serumlitiumnivået.

Legemidler som påvirker kalium

Den kaliumsenkende effekten av hydroklortiazid reduseres av den kaliumsparende effekten av irbesartan. Det forventes imidlertid at denne effekten av hydroklortiazid på serumkalium vil bli potensiert av andre legemidler som kan gi kaliumtap og hypokalemi (f.eks. andre kaliuretiske diuretika, laksantia, amfotericin, karbenoksolon, penicillin G-natrium). Erfaring fra bruk av andre legemidler som blokkerer renin-angiotensin-systemet, har vist at samtidig behandling med kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, kaliumholdige salterstatninger eller andre legemidler som kan øke serumkalium (f.eks. Na-heparin), kan føre til en økning i serumkalium. Adekvat kontroll av serumkalium anbefales hos risikopasienter (se pkt. 4.4).

Legemidler som påvirkes av forstyrrelser i serumkalium

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

Ikke-steroide anti-inflammatoriske legemidler

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

Som med ACE-hemmere, kan samtidig bruk av angiotensin II-antagonister og NSAIDs føre til økt risiko for forverring av nyrefunksjonen, deriblant mulig akutt nyresvikt, og en økning i serumkalium, spesielt hos pasienter som allerede har dårlig nyrefunksjon. Kombinasjonen bør gis med forsiktighet, spesielt hos eldre. Pasienten må få nok væske, og overvåking av nyrefunksjonen bør vurderes, både etter behandlingsstart og regelmessig senere.

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, som også metaboliseres via CYP2C9. Effekten av

CYP2C9-induktorer, for eksempel rifampicin, på irbesartans farmakokinetikk er ikke vurdert. Digoksins farmakokinetikk ble ikke endret ved samtidig behandling med irbesartan.

Ytterligere informasjon om interaksjoner med hydroklortiazid

Ved samtidig administrering kan følgende legemidler interagere med tiaziddiuretika:

Alkohol

Potensering av ortostatisk hypotensjon kan oppstå.

Antidiabetika (perorale midler og insulin)

Dosejustering av det antidiabetiske legemidlet kan bli nødvendig (se pkt. 4.4).

Kolestyramin og kolestipol (resiner)

Absorpsjonen av hydroklortiazid svekkes av anionbyttende resiner.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz bør tas minst en time før eller fire timer etter disse legemidlene.

Kortikosteroider, ACTH

Elektrolyttdepleksjon, spesielt hypokalemi, kan bli forsterket.

Digitalisglykosider

Tiazidindusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan utløse digitalisindusert hjertearytmi (se pkt. 4.4).

Ikke-steroide anti-inflammatoriske legemidler

Administrering av ikke-steroide anti-inflammatoriske legemidler kan redusere den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive effekten av tiaziddiuretika hos noen pasienter.

Pressoraminer (f.eks. noradrenalin)

Effekten av pressoraminer kan bli nedsatt, men ikke tilstrekkelig til at bruk er utelukket.

Ikke-depolariserende skjelettmuskelrelaxerende midler (f.eks. tubokurarin)

Effekten av ikke-depolariserende skjelettmuskelrelaxerende midler kan bli potensiert av hydroklortiazid.

Legemidler mot urinsyregikt

Dosejustering av legemidler mot urinsyregikt kan bli nødvendig ettersom hydroklortiazid kan øke serumnivået av urinsyre. Økning av dosen av probenecid eller sulfinpyrazon kan bli nødvendig. Samtidig behandling med tiaziddiuretika kan øke insidensen av overfølsomhetsreaksjoner overfor allopurinol.

Kalsiumsalter

Tiaziddiuretika kan øke serumnivået av kalsium grunnet nedsatt utskillelse. Hvis kalsiumtilskudd eller kalsiumsparende legemidler (f.eks. vitamin D) må gis, bør serumkalsium overvåkes og kalsiumdosene justeres i samsvar med dette.

Karbamazepin

Samtidig bruk av karbamazepin og hydroklortiazid har vært assosiert med økt risiko for symptomatisk hyponatremi. Elektrolytter bør måles ved samtidig bruk. Om mulig bør det benyttes et diuretika fra en annen legemiddelklasse.

Andre interaksjoner

Den hyperglykemiske effekten av betablokkere og diazoksid kan forsterkes av tiazider. Antikolinerge stoffer (f.eks. atropin, biperiden) kan øke biotilgjengeligheten av diuretika av tiazidtypen ved å redusere den gastrointestinale motilitet og ventrikkelens tømmingshastighet. Tiazider kan øke risikoen for bivirkninger som skyldes amantadin. Tiazider kan redusere den renale utskillelsen av cytostatika (f.eks. cyklofosamid, metotreksat) og forsterke den myelosuppressive effekten.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Angiotensin II-reseptorantagonister (AIIRAs):

Bruk av angiotensin II-reseptorantagonister (AIIRAs) anbefales ikke i første trimester av graviditeten (se pkt. 4.4). Bruk av AIIRA er kontraindisert i svangerskapets 2. og 3. 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 konklusive, men en liten risikoøkning kan imidlertid ikke utelukkes. Det finnes ikke kontrollerte epidemiologiske data vedrørende risikoen med angiotensin II-reseptor antagonist (AIIRAs), men det kan likevel være en tilsvarende risiko for denne legemiddelklassen. Med mindre fortsatt behandling med AIIRA 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 AIIRA stoppes umiddelbart, og alternativ behandling startes, dersom det er hensiktsmessig.

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

Ultralydundersøkelse av nyrefunksjon og skalle er anbefalt dersom eksponering overfor AIIRA har skjedd fra andre trimester av svangerskapet.

Spedbarn med mødre som har tatt AIIRAs bør observeres nøye for hypotensjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Hydroklortiazid

Det er begrenset erfaring med bruk av hydroklortiazid i svangerskapet, spesielt i første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige.

Hydroklortiazid går over i placenta. Basert på hydroklortiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan bruk i løpet av andre og tredje trimester forårsake redusert føto-placental blodgjennomstrømning og føtale og neonatale effekter som gulsott, forstyrrelser i elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

Hydroklortiazid bør ikke brukes ved svangerskapsødem, svangerskapshypertensjon eller preeklampsi på grunn av risikoen for redusert plasmavolum og hypoperfusjon i placenta, uten en gunstig effekt på sykdomsforløpet.

Hydroklortiazider bør ikke brukes ved essensiell hypertensjon hos gravide kvinner. Unntaket er sjeldne situasjoner hvor ingen annen behandling kan brukes.

Siden Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz inneholder hydroklortiazid, er det ikke anbefalt under første trimester av svangerskap. Dersom svangerskap er planlagt, bør pasienten bytte til en alternativ behandling før hun blir gravid.

Amming

Angiotensin-II reseptorantagonister (AIIRAs):

Siden det ikke finnes noe tilgjengelig informasjon vedrørende bruk av Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz under amming, anbefales ikke Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz. Alternativ behandling med bedre etablert sikkerhetsprofil under amming foretrekkes, særlig ved amming av nyfødte og for tidlig fødte spedbarn.

Det er ikke kjent om irbesartan eller dets metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakologiske/toksikologiske data for rotter har vist at irbesartan eller dets metabolitter utskilles i morsmelk (se pkt. 5.3).

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid utskilles i små mengder med morsmelk. Tiazider i høye doser som forårsaker intens diurese, kan hemme melkeproduksjonen. Bruk av Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz kombinasjonen under amming anbefales ikke. Dersom Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz kombinasjonen brukes under amming, bør dosene være så små som mulig.

Fertilitet

Irbesartan hadde ingen effekt på fertilitet hos behandlede rotter og deres avkom i doser opptil nivået som medførte de første tegn på parental toksisitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Med utgangspunkt i virkestoffets farmakodynamikk, er det ikke sannsynlig at Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Under bilkjøring eller betjening av maskiner bør en være oppmerksom på at tilfeldig svimmelhet eller tretthet kan opptre under behandling av hypertensjon.

4.8 Bivirkninger

Kombinasjonen irbesartan/hydroklortiazid:

Av 898 hypertensive pasienter som fikk forskjellige doser av irbesartan/hydroklortiazid (intervall: 37,5 mg/6,25 mg til 300 mg/25 mg) i placebokontrollerte studier, opplevde 29,5 % av pasientene bivirkninger. De vanligst rapporterte bivirkningene var svimmelhet (5,6 %), fatigue (4,9 %), kvalme/oppkast (1,8 %) og unormal vannlating (1,4 %). I studiene ble dessuten økt ureanitrogen (BUN) (2,3 %), kreatinkinase (1,7 %) og kreatinin (1,1 %) i blodet observert med hyppighet "vanlig".

Tabell 1 gir en oversikt over bivirkningene som er angitt ved spontanrapportering og i placebokontrollerte studier.

Frekvensen av bivirkningene som er angitt nedenfor, er definert på følgende måte:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger fra placebokontrollerte studier og spontanrapporter		
Organklassesystem	Hyppighet	Bivirkning
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Ikke kjent	tilfeller av overfølsomhetsreaksjoner som angioødem, utslett, urtikaria
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Ikke kjent	hyperkalemi
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Vanlige	svimmelhet
	Mindre vanlige	ortostatisk svimmelhet
	Ikke kjent	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	kvalme/oppkast

	Mindre vanlige	diaré
	Ikke kjent	dyspepsi, dysgeusi
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	Mindre vanlige	gulsott
	Ikke kjent	hepatitt, unormal leverfunksjon
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	Mindre vanlige	hevelse i ekstremiteter
	Ikke kjent	artralgi, myalgi
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	Vanlige	unormal vannlating
	Ikke kjent	nedsatt nyrefunksjon, inkludert isolerte tilfeller av nyresvikt hos risikopasienter (se pkt. 4.4)
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	Mindre vanlige	seksuell dysfunksjon, forandringer i libido
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Vanlige	fatigue
<i>Undersøkelser</i>	Vanlige	økt konsentrasjon av ureanitrogen (BUN), kreatinin og kreatinkinase i blodet
	Mindre vanlige	redusert serumnivå av kalium og natrium

Tilleggsinformasjon om de enkelte komponentene:

I tillegg til bivirkningene av kombinasjonen, oppgitt ovenfor, kan andre bivirkninger som tidligere er rapportert med en av komponentene, være en potensiell bivirkning av Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz. Tabell 2 og 3 nedenfor viser bivirkninger rapportert for de individuelle komponenter av Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz.

Tabell 2: Bivirkninger som er rapportert ved bruk av irbesartan alene		
Organklasser	Hypighet	Bivirkning
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Mindre vanlige	brystmerter
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Ikke kjent	anafylaktisk reaksjon inkludert anafylaktisk sjokk
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Ikke kjent	Trombocytopeni, anemi

Tabell 3: Bivirkninger som er rapportert ved bruk av hydroklortiazid alene		
Organklasser	Hypighet	Bivirkning
<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 tåkesyn, xantopsi, koroidal effusjon, akutt myopi og sekundært akutt trangvinkelglaukom
<i>Hjertesykdommer</i>	Ikke kjent	hjerterytmier
<i>Karsykdommer</i>	Ikke kjent	postural hypotensjon
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	Ikke kjent	åndenød (inkludert pneumonitt og lungeødem)
	Svært sjeldne	akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Ikke kjent	pankreatitt, anoreksi, diaré, obstipasjon, mageirritasjon, sialadenitt, redusert appetitt
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	Ikke kjent	ikterus (intrahepatisk kolestatisk ikterus)
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	Ikke kjent	anafylaktiske reaksjoner, toksisk epidermal nekrolyse, nekrotiserende angitt (vaskulitt, kutan vaskulitt), kutane lupus erythematosuslignende reaksjoner, reaktivering av kutan lupus erythematosus, lysfølsomhetsreaksjoner, 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>Ondartet svulst, malign og uspesifisert (inkludert cyster og polypper)</i>	Ikke kjent	ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom)*
<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

* 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).

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

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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ingen spesiell informasjon foreligger med hensyn til behandling av overdosering med Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz. Pasienten bør overvåkes nøye, og behandlingen bør være symptomatisk og støttende. Behandlingen avhenger av tiden fra inntak og symptomenes alvorlighetsgrad. Foreslåtte tiltak omfatter indusering av brekninger og/eller ventrikkelskylling. Aktivt kull kan være nyttig i behandlingen av overdose. Serumelektrolytter og kreatinin skal måles hyppig. Hvis hypotensjon inntreffer, bør pasienten plasseres i liggende stilling og gis hurtig tilførsel av salt- og volumerstatning.

De mest sannsynlige manifestasjonene på en overdose av irbesartan forventes å være hypotensjon og takykardi. Bradykardi kan også opptre.

Overdose av hydroklortiazid er relatert til elektrolyttdepleksjon (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) og dehydrering som skyldes kraftig diurese. De vanligste tegnene og symptomene på overdosering er kvalme og somnolens. Hypokalemi kan føre til muskelspasmer og/eller forsterke hjerterytmeforstyrrelser relatert til samtidig bruk av digitalisglykosider eller visse antiarytmika.

Irbesartan fjernes ikke ved hemodialyse. Det er ikke fastslått i hvilken grad hydroklortiazid fjernes ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Angiotensin II-antagonister og diuretika
ATC-kode: C09DA04

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

Irbesartan er en potent, peroralt aktiv, selektiv angiotensin II-reseptorantagonist (subtype AT₁). Den forventes å blokkere alle virkninger av angiotensin II som er mediert via AT₁-reseptoren, uavhengig av kilden eller synteseveien til angiotensin II. Den selektive

antagonismen til angiotensin II-reseptorer (AT₁-reseptorer) resulterer i økning i nivået av plasmarenin og angiotensin II og en reduksjon i konsentrasjon av plasmaaldosteron. Serumkalium blir ikke signifikant påvirket av irbesartan alene ved de anbefalte dosene 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 krever ingen metabolsk aktivering.

Hydroklortiazid er et tiaziddiuretikum. Den antihypertensive virkningsmekanismen til tiaziddiuretika er ikke fullstendig kjent. Tiazider påvirker renale tubulære mekanismer for reabsorpsjon av elektrolytter ved direkte å øke utskillelsen av natrium og klorid i omtrent like store mengder. Den diuretiske effekten av hydroklortiazid reduserer plasmavolumet, øker plasmareninaktiviteten og øker aldosteronsekresjonen med påfølgende økning i utskillelsen av kalium og bikarbonat i urinen samt reduksjon i serumkalium. Samtidig behandling med irbesartan kan reversere kaliumtapet assosiert med disse diuretika, sannsynligvis via blokade av renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Med hydroklortiazid starter diuresen i løpet av to timer, og maksimal effekt opptrer etter cirka fire timer, mens effekten varer i cirka 6–12 timer.

Kombinasjonen av hydroklortiazid og irbesartan gir en doserelatert additiv reduksjon i blodtrykket over hele det terapeutiske doseområdet. 12,5 mg hydroklortiazid i tillegg til 300 mg irbesartan én gang daglig hos pasienter som ikke er adekvat kontrollert med 300 mg irbesartan alene, ga en ytterligere placebokorrigert diastolisk blodtryksreduksjon med gjennomsnittlig laveste verdi på 6,1 mmHg (24 timer etter dosering). Kombinasjonen av 300 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid ga en samlet reduksjon i placebokorrigert systolisk/diastolisk blodtrykk på opptil 13,6/11,5 mmHg.

Begrensede kliniske data (7 av 22 pasienter) tyder på at pasienter som ikke har tilstrekkelig effekt av kombinasjonen 300 mg/12,5 mg, kan respondere på opptitrering til 300 mg/25 mg. Hos disse pasientene ble det observert en blodtrykkssenkende effekt på både det systoliske (SBP) og diastoliske blodtrykket (DBP) (henholdsvis 13,3 og 8,3 mmHg).

Dosering med 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid én gang daglig ga en gjennomsnittlig laveste verdi for systolisk/diastolisk placebokorrigert blodtryksreduksjon på 12,9/6,9 mmHg (24 timer etter dosering) hos pasienter med lett til moderat hypertensjon. Maksimal effekt inntraff etter 3–6 timer. Vurdert med ambulatorisk blodtrykksmåling ga kombinasjonen 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid én gang daglig en jevn reduksjon i blodtrykket over 24 timer med en gjennomsnittlig 24-timers placebokorrigert systolisk/diastolisk reduksjon på 15,8/10,0 mmHg. Med ambulatorisk blodtrykksmåling var minste til høyeste effekt med kombinasjonen av irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg på 100 %. Målt ved legebesøk var minste til høyeste effekt på henholdsvis 68 % og 76 % med kombinasjonen irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg og kombinasjonen irbesartan/hydroklortiazid 300 mg/12,5 mg. Disse 24 timers effektene ble observert uten uforholdsmessig blodtrykkssenkning ved maksimal konsentrasjon, og gir sikker og effektiv blodtryksreduksjon med dosering én gang daglig.

Hos pasienter som ikke var adekvat kontrollert med 25 mg hydroklortiazid alene, ga tillegg av irbesartan en ytterligere gjennomsnittlig placebokorrigert systolisk/diastolisk blodtrykksreduksjon 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 langtids-oppfølgingsstudier var effekten av irbesartan/hydroklortiazid opprettholdt etter mer enn ett år. Selv om "rebound"-hypertensjon ikke er spesielt undersøkt med kombinasjonen irbesartan/hydroklortiazid, har dette ikke vært sett verken 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 med hensyn til respons på kombinasjonen irbesartan/hydroklortiazid. Som med andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-systemet, har hypertensive pasienter av afrikansk opprinnelse, betydelig mindre virkning av monoterapi med irbesartan. Når irbesartan administreres samtidig med en lav dose hydroklortiazid (f.eks. 12,5 mg daglig), nærmer den antihypertensive responsen hos pasienter av afrikansk opprinnelse, seg responsen hos andre pasienter.

Effekt og sikkerhet av kombinasjonen irbesartan/hydroklortiazid som initial behandling mot alvorlig hypertensjon (definert som SeDBP \geq 110 mmHg) ble evaluert i en randomisert, dobbeltblind, 8-ukers multisenterstudie med parallellarm og aktiv kontroll. Totalt 697 pasienter ble randomisert i et forhold på 2:1 til enten irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg eller irbesartan 150 mg, og systematisk opptitrert (før måling av respons på den lave dosen) etter én uke til henholdsvis irbesartan/hydroklortiazid 300 mg/25 mg eller irbesartan 300 mg.

Det var 58 % menn i studien. Gjennomsnittlig alder på pasientene var 52,5 år, 13% var 65 år, og bare 2% var \geq 75 år. 12 % av pasientene var diabetikere, 34 % hadde hyperlipidemi og den vanligste kardiovaskulære tilstanden (hos 3,5 % av pasientene) var stabil angina pectoris.

Det primære målet i studien var å sammenligne andelen pasienter som nådde behandlingsmålet (SeDBP $<$ 90 mmHg) etter fem ukers behandling. 47,2 % av pasientene som fikk kombinasjonsbehandling, nådde behandlingsmålet (SeDBP $<$ 90 mmHg) sammenlignet med 33,2 % av pasientene som fikk irbesartan ($p = 0,0005$). Gjennomsnittlig blodtrykk ved baseline var omtrent 172/113 mmHg i hver behandlingsgruppe, og reduksjon i SeSBP/SeDBP etter fem uker var 30,8/24,0 mmHg og 21,1/19,3 mmHg 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 ble det ikke rapportert om 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 henholdsvis kombinasjons- og monoterapigruppene.

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (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 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.

Irbesartan og hydroklortiazid er peroralt virksomme stoffer og krever ikke biotransformasjon for å være virksomme. Etter peroral administrering av kombinasjonen irbesartan/hydroklortiazid, er den absolutte perorale biotilgjengeligheten for irbesartan 60–80 % og for hydroklortiazid 50–80 %. Mat påvirker ikke biotilgjengeligheten av kombinasjonen irbesartan/hydroklortiazid. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 1,5–2 timer etter peroral administrering for irbesartan og 1–2,5 timer for hydroklortiazid.

Plasmaproteinbindingen av irbesartan er cirka 96 % med neglisjerbar binding til cellulære blodkomponenter. Distribusjonsvolumet til irbesartan er 53–93 liter. Hydroklortiazid er 68 % proteinbundet i plasma, og tilsynelatende distribusjonsvolum er 0,83–1,14 l/kg.

Irbesartan har lineær og doseproporsjonal farmakokinetikk over doseområdet 10 til 600 mg. En økning i oral absorpsjon som var mindre enn proporsjonal, ble observert ved doser under 600 mg. Mekanismen bak dette er ukjent. Total og renal clearance er henholdsvis 157–176 og 3,0–3,5 ml/min. Terminal eliminasjonshalveringstid for irbesartan er 11–15 timer. Steady-state plasmakonsentrasjon oppnås i løpet av tre dager etter behandlingsstart med dosering én gang daglig. Begrenset akkumulering av irbesartan (< 20 %) i plasma er observert etter gjentatt dosering én gang daglig. I en studie ble det observert noe høyere plasmakonsentrasjon av irbesartan hos kvinnelige hypertensive pasienter. Det var imidlertid ingen forskjell i halveringstid og akkumulering av irbesartan. Ingen dosejustering er nødvendig hos kvinnelige pasienter. Irbesartans AUC- og C_{max} -verdier var også noe høyere hos eldre personer (≥ 65 år) enn hos yngre personer (18–40 år). Den terminale halveringstiden var imidlertid ikke signifikant endret. Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre. Gjennomsnittlig plasmahalveringstid for hydroklortiazid er rapportert å være i området 5–15 timer.

Etter peroral eller intravenøs administrering av ^{14}C -merket irbesartan, kan 80–85 % av den sirkulerende radioaktiviteten i plasma tilskrives uforandret irbesartan. Irbesartan metaboliseres i leveren ved glukuronidkonjugering og oksidering. Hovedmetabolitten i blodsirkulasjonen er irbesartanglukuronid (cirka 6 %). In vitro-studier indikerer at irbesartan primært oksideres av cytokrom P450-enzymet CYP2C9. Isoenzymet CYP3A4 har neglisjerbar effekt. Irbesartan og dets metabolitter elimineres både biliært og renalt. Etter peroral eller intravenøs administrering av ^{14}C -irbesartan, gjenfinnes cirka 20 % av radioaktiviteten i urinen og resten i feces. Mindre enn 2 % av dosen utskilles i urinen som uforandret irbesartan. Hydroklortiazid metaboliseres ikke, men elimineres hurtig via nyrene. Minst 61 % av en peroral dose elimineres uforandret i løpet av 24 timer. Hydroklortiazid krysser placentabarrieren og utskilles i brystmelk, men passerer ikke blod/hjerne-barrieren.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller pasienter som gjennomgår hemodialyse, er irbesartans farmakokinetiske parametre ikke signifikant endret. Irbesartan fjernes ikke ved hemodialyse. Hos pasienter med kreatininclearance < 20 ml/min ble eliminasjonshalveringstiden for hydroklortiazid rapportert å øke til 21 timer.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med lett til moderat cirrhose er irbesartans farmakokinetiske parametre ikke signifikant endret. Det er ikke utført studier på pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Irbesartan/hydroklortiazid

Den potensielle toksisiteten av kombinasjonen irbesartan/hydroklortiazid etter peroral administrering, ble evaluert hos rotter og makake-aper i studier med varighet i opptil seks måneder. Det ble ikke observert noen toksikologiske funn med relevans for human terapeutisk bruk.

Følgende forandringer, observert hos rotter og makake-aper som fikk kombinasjonen irbesartan/hydroklortiazid 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 av urea og kreatinin i urea og hyperplasi/hypertrofi av det jukstaklomerulære apparat, noe som er en direkte konsekvens av irbesartans interaksjon med renin-angiotensin-systemet;
- lett reduksjon i erytrocyttparametre (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit)
- fargeforandring, sår og fokal nekrose av mageslimhinnen ble observert hos noen få rotter i en 6-måneders 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 makake-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 (blokkade av angiotensin II-indusert hemming av reninfrisettelse med stimulering av reninproduserende celler), og dette ses også med ACE-hemmere. Disse funnene synes ikke å ha noen relevans for bruk av irbesartan/hydroklortiazid i terapeutiske doser hos mennesker.

Ingen teratogene effekter ble sett hos rotter som fikk kombinasjonen irbesartan og hydroklortiazid i doser som ga toksiske reaksjoner hos moryret. Effekten av kombinasjonen irbesartan/hydroklortiazid på fertilitet er ikke evaluert i dyrestudier, siden det ikke er evidens for negativ effekt på fertilitet hos dyr eller mennesker med verken irbesartan eller hydroklortiazid gitt alene. En annen angiotensin II-antagonist gitt alene, påvirket imidlertid fertilitetsparametrene i dyrestudier. Disse funnene ble også observert ved lavere doser av denne andre angiotensin II-antagonisten da den ble gitt i kombinasjon med hydroklortiazid.

Det var ingen holdepunkter for mutagenisitet eller klastogenisitet med kombinasjonen irbesartan/hydroklortiazid. Eventuell karsinogenisitet av irbesartan og hydroklortiazid i kombinasjon er ikke evaluert i dyrestudier.

Irbesartan

Det er ingen evidens for unormal systemisk toksisitet eller målorgantoksisitet ved klinisk relevante doser. I ikke-kliniske sikkerhetsstudier ga høye doser irbesartan (250 mg/kg/dag hos rotte og 100 mg/kg/dag hos ape) en reduksjon i parametre for røde blodceller (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit). Ved svært høye doser (≥ 500 mg/kg/dag) induiserte irbesartan degenerative forandringer i nyrene (som interstitiell nefritt, tubulær distensjon, basofile tubuli, økt plasmakonsentrasjon av urea og kreatinin) hos rotter og makake-aper. Dette anses å være sekundært til den hypotensive effekten av legemidlet som medfører redusert nyreperfusjon. Videre induiserte irbesartan hyperplasi/hypertrofi av jukstaglomerulære celler (hos rotte ved 90 mg/kg/dag, hos makake-ape ved 10 mg/kg/dag). Alle disse forandringene ble ansett å være en følge av irbesartans farmakologiske effekt. Ved terapeutiske doser av irbesartan hos mennesker synes denne hyperplasien/hypertrofien av de renale jukstaglomerulære cellene ikke å ha noen relevans.

Det var ingen holdepunkter for mutagenisitet, klastogenisitet eller karsinogenisitet.

Fertilitet og reproduksjonsevne ble ikke påvirket i studier med rotter av begge kjønn selv ved orale doser av irbesartan som forårsaket toksisitet hos foreldrene (fra 50 til 650 mg/kg/dag), inkludert mortalitet ved høyeste dose. Ingen signifikant effekt på antall corpora lutea, embryoer som festet seg, eller levende fostre ble observert. Irbesartan påvirket ikke overlevelse, utvikling eller reproduksjon av avkom. I dyrestudier er radiomerket irbesartan påvist i rotte- og kaninfostre. Irbesartan utskilles i melk hos diegivende rotter.

Dyrestudier med irbesartan viste forbigående toksiske effekter (økt nyrebekkenstørrelse, hydroureter eller subkutane ødemer) hos rottefostre, men dette forsvant etter fødselen. Hos kaniner ble det sett abort eller tidlig resorpsjon etter doser som forårsaket signifikant toksisitet hos mordyret, inkludert mortalitet. Ingen teratogene effekter ble observert verken hos rotte eller kanin.

Hydroklortiazid

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrystallinsk

Laktosemonohydrat
Krysskarmellosenatrium
Silika, kolloidal vannfri
Hypromellose 3 mPas
Cellulose, silisifisert mikrokrySTALLinsk
Magnesiumstearat

Drasjering:

Hypromellose 6 mPas
Hydroksypropylcellulose
Makrogol 6000
Laktosemonohydrat
Titandioksid (E171)
Jernoksid (gult og rødt) (E172)

Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blisterpakninger av PVC/PVDC/ALU:

2 år

HDPE-bokser og blisterpakninger av ALU/ALU:

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blisterpakninger av PVC/PVDC/ALU:

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

HDPE-bokser og blisterpakninger av ALU/ALU:

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

De filmdrasjerte tablettene er pakket i blisterpakninger av enten PVC/PDVC/ALU eller ALU/ALU i en eske, eller i en HDPE-flaske med PP-skrukork og tørkemiddel (silikagel).

Blisterpakninger av PVC/PVDC/ALU:

7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmdrasjerte tabletter.

Blisterpakninger av ALU/ALU:

7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmdrasjerte tabletter.

HDPE-boks:

100 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

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10-7571

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. august 2011

Dato for siste fornyelse: 23. august 2013

10. OPPDATERINGSDATO

13.02.2024