

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Irbesartan/Hydrochlorothiazide STADA 150 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter.
Irbesartan/Hydrochlorothiazide STADA 300 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter.
Irbesartan/Hydrochlorothiazide STADA 300 mg/25 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Stada 150 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Stada 300 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Stada 300 mg/25 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg irbesartan och 25 mg hydroklortiazid.

Hjälpämnen med känd effekt

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Stada 150 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 34,16 mg laktos (som laktosmonohydrat).

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Stada 300 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter och
Irbesartan/Hydrochlorothiazide Stada 300 mg/25 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 68,32 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Stada 150 mg/12,5 mg filmdragerade tablett
Rosa, avlång, bikonvex filmdragerad tablett, cirka 13 mm lång.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Stada 300 mg/12,5 mg filmdragerade tablett
Rosa, avlång, bikonvex filmdragerad tablett, cirka 16 mm lång.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Stada 300 mg/25 mg filmdragerade tablett
Röd, avlång, bikonvex filmdragerad tablett, cirka 16 mm lång.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Stada kan tas en gång dagligen, med eller utan föda. Dostitrering med de enskilda komponenterna (dvs. irbesartan och hydroklortiazid) kan rekommenderas.

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

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

Doser högre än 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid en gång dagligen kan ej rekommenderas. Vid behov, kan Irbesartan/Hydrochlorothiazide Stada ges tillsammans med ett annat blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre

Ingen dosjustering av Irbesartan/Hydrochlorothiazide Stada är nödvändig för äldre patienter.

Pediatriska patienter: Irbesartan/Hydrochlorothiazide Stada rekommenderas inte till barn och ungdomar på grund av att säkerhet och effekt inte har kartlagts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

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

- Samtidig användning av Irbesartan/Hydrochlorothiazide Stada och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter som har diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Hypotension - Dehydrerade patienter

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

Njurartärstenos - Renovaskulär hypertoni

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

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

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

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

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

Nedsatt leverfunktion

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

Aorta- mitralklaffstenos, obstruktiv hypertrof kardiomyopati

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

Primär aldosteronism

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

Metabola och endokrina effekter

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

Ökningar i kolesterol- och triglyceridnivåer har förknippats med behandling med tiaziddiuretika; emellertid har minimala eller inga effekter rapporterats vid dosen 12,5 mg som Irbesartan/Hydrochlorothiazide Stada, innehåller. Hyperurikemi kan förekomma eller manifest gikt kan utlösas hos vissa patienter som erhåller tiazidbehandling.

Elektrolytrubbningar

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

Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan orsaka vätske- eller elektrolytförändringar (hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varningstecken på vätske- eller elektrolytförändringar är muntorrhet, törst, svaghet, slöhet, sömnhet, rastlöshet, muskelsmärta eller -kramper, muskeltrötthet, hypotension, oliguri, takykardi och gastrointestinala störningar såsom illamående eller kräkningar. Även om hypokalemi kan utvecklas genom användning av tiaziddiuretika, så kan samtidig behandling med irbesartan reducera diuretikainducerad hypokalemi. Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirros, patienter med påskyndad diures, patienter som oralt intager en inadekvat mängd elektrolyter och hos patienter som får samtidig behandling med kortikosterioder eller ACTH. Däremot, beroende på irbesartan-komponenten i Irbesartan/Hydrochlorothiazide Stada, skulle hyperkalemi kunna uppkomma, särskilt vid njurinsufficiens och/eller hjärtsvikt och diabetes mellitus. Lämplig kontroll av serum-kalium hos risk-patienter rekommenderas. Kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel bör användas med försiktighet tillsammans med Irbesartan/Hydrochlorothiazide Stada (se avsnitt 4.5).

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

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

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

Litium

Kombinationen av litium och Irbesartan/Hydrochlorothiazide Stada rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Allmänt

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

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

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

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

Graviditet

Behandling med Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs) bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med AIIRAs anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Choroidal effusion, akut myopi och akut sekundär trångvinkelglaukom

Sulfonamid- eller sulfonamidderivat-läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom.

Hydroklortiazid är en sulfonamid och endast enstaka fall av akut trångvinkelglaukom har hittills rapporterats med hydroklortiazid. Symtomen inkluderar akut synnedsättning eller okulär smärta vilka vanligtvis uppkommer inom timmar till veckor efter insättandet av läkemedlet. Obehandlad akut trångvinkelglaukom leder till permanent synnedsättning.

Den primära behandlingen är att avsluta läkemedelsbehandlingen så snart som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling ska övervägas om det intraokulära trycket kvarstår okontrollerat. Riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom kan inkludera anamnestiska uppgifter om sulfonamid- eller pencillinallergi (se avsnitt 4.8).

Icke-melanom hudcancer

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

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

Akut respiratorisk toxicitet

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

Intestinalt angioödem

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

Hjälpämnen

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

Natrium: detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra antihypertensiva medel

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

Läkemedel innehållande aliskiren och ACE-hämmare

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

Litium

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

Läkemedel som påverkar kalium

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

Adekvat monitorering av serumkalium rekommenderas hos riskpatienter (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som påverkas av serumkaliumförändringar

Periodisk kontroll av serumkaliumnivåerna rekommenderas när Irbesartan/Hydrochlorothiazide Stada ges med läkemedel som påverkas negativt av störningar i serumkaliumnivåerna (t.ex. digitalisglykosider, antiarytmika).

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel

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

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

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

Övrig information om interaktioner med irbesartan

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

Övrig information om interaktioner med hydroklortiazid

Vid samtidig administrering kan följande läkemedel interagera med tiaziddiuretika:

Alkohol

Förstärkning av ortostatisk hypotension kan inträffa;

Antidiabetika (oral läkemedel och insuliner)

Dosjustering av det antidiabetiska läkemedlet kan krävas (se avsnitt 4.4);

Kolestyramin- och kolestipolresiner

Absorptionen av hydroklortiazid försämras i närvaro av anjonbytare. Irbesartan/Hydrochlorothiazide Stada bör tas minst en timme före eller fyra timmar efter dessa läkemedel;

Kortikosteroider, ACTH

Elektrolyt-utarmning, särskilt hypokalemi, kan förstärkas;

Digitalis glykosider

Tiazid-inducerad hypokalemi eller hypomagnesemi befrämjar uppkomsten av digitalis-inducerade hjärt-arytmier (se avsnitt 4.4);

Icke-steroida anti-inflammatoriska medel

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

Pressorsubstanser (t.ex. noradrenalin)

Effekten av pressor-aminer kan minska, men inte i sådan utsträckning att användning av dessa uteslutes.

Icke-depolariserande muskelavslappnande medel (t.ex. tubokurarin)

Effekten av icke-depolariserande muskelavslappnande medel kan förstärkas av hydroklortiazid;

Medel mot gikt

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

Kalciumsalter

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

Karbamazepin

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

Andra interaktioner

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRAs):

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

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

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

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

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

Hydroklortiazid

Det finns begränsad erfarenhet av hydroklortiazid under graviditet, särskilt under den första trimestern. Djurstudier är otillräckliga. Tiazider passerar placentabarriären. Baserat på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan dess användning under andra och tredje trimestern riskera foeto-placentär perfusion och kan orsaka fetala och neonatala effekter som ikterus, störningar i elektrolytbalansen och trombocytopeni. Hydroklortiazid ska inte användas för graviditetsödem,

graviditetshypertension eller preeklampsi på grund av risken för minskad plasmavolym och placentär hypoperfusion, utan en positiv effekt på sjukdomsförloppet. Hydroklortiazid bör inte användas på essentiell hypertoni hos gravida kvinnor, utom i sällsynta situationer när ingen annan behandling kan användas.

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

Amning:

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA):

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

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

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

Hydroklortiazid:

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

Fertilitet:

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Baserat på dess farmakodynamiska egenskaper är det ej troligt att Irbesartan/Hydrochlorothiazide Stada påverkar förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner, bör hänsyn tagas till att tillfällig yrsel eller trötthet kan inträffa under behandling av hypertoni.

4.8 Biverkningar

Kombinationen irbesartan/hydroklortiazid:

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

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

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention:

mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar i placebokontrollerade studier och spontana rapporter*

Immunsystemet:

Ingen känd frekvens: fall av överkänslighetsreaktioner som angioödem, hudutslag och urtikaria.

Metabolism och nutrition:

Ingen känd frekvens: hyperkalemi.

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanliga: yrsel.

Mindre vanliga: ortostatisk yrsel.

Ingen känd frekvens: huvudvärk.

Öron och balansorgan:

Ingen känd frekvens: tinnitus.

Hjärtat

Mindre vanliga: synkope, hypotoni, takykardi, ödem.

Blodkärl:

Mindre vanliga: rodnad.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Ingen känd frekvens: hosta.

Magtarmkanalen:

Vanliga: illamående/kräkningar.

Mindre vanliga: diarré.

Ingen känd frekvens: dyspepsi, dysgeusi.

Lever och gallvägar:

Mindre vanliga: gulsot.

Ingen känd frekvens: hepatit, störd leverfunktion.

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Mindre vanliga: svullnad av extremiteter.

Ingen känd frekvens: artralgi, myalgi.

Njurar och urinvägar:

Vanliga: förändrad miktions.

Ingen känd frekvens: nedsatt njurfunktion, inklusive enstaka fall av njursvikt hos riskpatienter (se avsnitt 4.4).

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Mindre vanliga: sexuell dysfunktion, förändring av libido.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Vanliga: trötthet.

Undersökningar:

Vanliga: ökning av s-urea (BUN), kreatinin och kreatinkinas.

Mindre vanliga: minskat serumkalium och natrium.

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

Tabell 2: Biverkningar rapporterade vid användning av irbesartan i monoterapi

Blodet och lymfsystemet

Ingen känd frekvens: anemi, trombocytopeni.

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: anafylaktisk reaktion inklusive anafylaktisk chock.

Metabolism och nutrition

Ingen känd frekvens: hypoglykemi.

Magtarmkanalen

Sällsynta: intestinalt angioödem.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Mindre vanliga: bröstsmärtor.

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

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)

Ingen känd frekvens: icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer).

Blodet och lymfsystemet:

Ingen känd frekvens: aplastisk anemi, benmärgsdepression, neutropeni/agranulocytos, hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni.

Psykiska störningar:

Ingen känd frekvens: depression, sömnstörningar.

Centrala och perifera nervsystemet:

Ingen känd frekvens: vertigo, parestesier, yrsel, rastlöshet.

Ögon:

Ingen känd frekvens: övergående dimsyn, xantopsi, choroidal effusion akut myopi och akut sekundär trångvinkelglaukom.

Hjärtat:

Ingen känd frekvens: hjärtarytmier.

Blodkärler:

Ingen känd frekvens: postural hypotension.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Mycket sällsynta: akut andnödssyndrom (ARDS) (se avsnitt 4.4).

Ingen känd frekvens: andningspåverkan (inkluderande pneumoni och lungödem).

Magtarmkanalen:

Ingen känd frekvens: pankreatit, anorexi, diarré, obstipation, magbesvär, sialoadenit, aptitlöshet.

Lever och gallvägar:

Ingen känd frekvens: gulsot (intrahepatisk gallstas).

Hud och subkutan vävnad:

Ingen känd frekvens: anafylaktiska reaktioner, toxisk epidermal nekrolys, nekrotiserande angit (vaskulit, kutan vaskulit), kutan lupus erytematosusliknande hudreaktioner, reaktivering av kutan lupus erytematosus, fotosensitivitetsreaktioner, hudutslag, urtikaria.

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Ingen känd frekvens: svaghet, muskelkramper.

Njurar och urinvägar:

Ingen känd frekvens: interstitiell nefrit, njursvikt.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Ingen känd frekvens: feber.

Undersökningar:

Ingen känd frekvens: elektrolytrubbningar (inklusive hypokalemi och hyponatremi, se avsnitt 4.4), hyperurikemi, glukosuri, hyperglukemi, ökade kolesterol- och triglyceridnivåer.

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

Beskrivning av utvalda biverkningar***Icke-melanom hudcancer***

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Behandling

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

Symtom

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin-II antagonister och diuretika, kombinationer
ATC-kod: C09DA04.

Verkningsmekanism

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

Det huvudsakliga syftet med denna studie var att jämföra andelen patienter vars SeDBP var kontrollerat (SeDBP $<$ 90 mmHg) efter 5 veckors behandling. Fyrtiosju procent (47,2 %) av patienterna som fick kombinationsbehandling nådde dalvärde SeDBP $<$ 90 mmHg jämfört med 33,2 %

av patienterna som fick irbesartan ($p = 0,0005$). Blodtrycket vid baslinjen var i genomsnitt cirka 172/113 mmHg i vardera behandlingsgrupp och sänkningarna i SeSBP/SeDBP efter 5 veckor var 30,8/24,0 mmHg och 21,1/19,3 mmHg för irbesartan/hydroklortiazid respektive irbesartan ($p < 0,0001$).

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

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

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

Distribution

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

Linjäritet/icke-linjäritet

Irbesartan uppvisar linjär och dosproportionell farmakokinetik i dosområdet 10 - 600 mg. En proportionellt mindre ökning av den orala absorptionen observerades vid doser över 600 mg; orsaken till detta är okänd. Totala och renala clearance är 157 - 176 respektive 3,0 - 3,5 ml/min. Den terminala halveringstiden vid elimination av irbesartan är 11-15 timmar. Steady state för plasmakoncentrationen uppnås inom 3 dagar efter påbörjande av dosering en gång dagligen. Begränsad ackumulation av irbesartan (<20 %) ses i plasma efter upprepade doser en gång dagligen. I en studie har något högre plasmakoncentrationer av irbesartan observerats hos kvinnliga hypertoniker. Det förelåg emellertid ingen skillnad i halveringstid och ackumulation av irbesartan. Dosjustering är ej nödvändig för kvinnliga patienter. AUC och C_{max} värden för irbesartan var också något högre för äldre patienter (≥ 65 år) än för yngre (18 - 40 år). Den terminala halveringstiden var dock inte signifikant förändrad. Dosjusteringar är ej nödvändiga hos äldre patienter. Halveringstiden i medeltal i plasma för hydroklortiazid har rapporterats variera mellan 5-15 timmar.

Metabolism

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

Eliminering

Irbesartan och dess metaboliter elimineras både via gallan och urinen. Efter antingen oral eller intravenös administrering av ^{14}C -irbesartan återfinns cirka 20 % av radioaktiviteten i urinen och resterande del i feces.

Mindre än 2 % av dosen utsöndras som oförändrat irbesartan i urinen.

Hydroklortiazid metaboliseras ej men utsöndras snabbt genom njurarna. Minst 61 % av oral dos elimineras oförändrad inom 24 timmar. Hydroklortiazid passerar placenta-, men ej blodhjärnbarriären, och utsöndras i bröstmjolk.

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Irbesartan/hydroklortiazid

Den potentiella toxiciteten av irbesartan/hydroklortiazid kombinationen efter oral administrering utvärderades hos råttor och macaque-apor i studier på upp till 6 månader.

Inga toxikologiska fynd av betydelse för terapeutisk användning hos människor sågs.

Följande förändringar, observerade hos råttor och macaque-apor, som fick irbesartan/hydroklortiazid i kombinationen 10/10 och 90/90 mg/kg/dag, sågs också med ett av de två läkemedlen enbart och/eller var sekundära till minskningen i blodtryck (inga signifikanta toxikologiska interaktioner observerades):

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

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

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

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

Irbesartan

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

Det fanns inga tecken på mutagenicitet, klastogenicitet eller karcinogenicitet.

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

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

Hydroklortiazid

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Pregelatiniserad majsstärkelse

Kopovidon

Kroskarmellosnatrium (E468)

Vattenfri kolloidal kiseldioxid (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering:

Hypromellos (E464)

Titandioxid (E171)

Talk

Makrogol 8000

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/Aluminiumblister.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Stada 150 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter

Förpackningsstorlekar: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 och 100 filmdragerade tabletter.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Stada 300 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter

Förpackningsstorlekar: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 100, 126 och 154 filmdragerade tabletter.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Stada 300 mg/25 mg filmdragerade tabletter

Förpackningsstorlekar: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 100, 126 och 154 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

150 mg/12,5 mg: 43536

300 mg/12,5 mg: 43537

300 mg/25 mg: 43538

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2011-06-17

Datum för den senaste förnyelsen: 2014-08-21

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-01-14