

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämnen med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller 19,5 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Aprikosfärgad, oval, bikonvex, filmdragerad tablett med märkningen 300H på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

Denna kombinationstablett är indicerad för vuxna patienter vars blodtryck inte kontrolleras tillräckligt väl med irbesartan- eller hydroklortiazidmonoterapi (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz kan tas en gång dagligen, med eller utan mat.

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

Om det är kliniskt lämpligt kan byte direkt från monoterapi till fast kombinationspreparat övervägas:

- Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 150 mg/12,5 mg kan administreras till patienter vars blodtryck inte kontrolleras tillräckligt väl med enbart hydroklortiazid eller irbesartan 150 mg.
- Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 300 mg/12,5 mg kan administreras till patienter som inte uppnår tillräcklig blodtryckskontroll med irbesartan 300 mg eller Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan/Hydrochlorothiazide/Sandoz 300 mg/25 mg kan administreras till patienter som inte uppnår tillräcklig blodtryckskontroll med Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 300 mg/12,5 mg.

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

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Då preparatet innehåller hydroklortiazid, rekommenderas inte Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz för patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min). Loopdiuretika är att föredra framför tiazider för dessa patienter.

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion om den renala kreatininclearancen är ≥ 30 ml/min (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz är inte indicerat för patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Tiazider ska användas med försiktighet vid behandling av patienter med nedsatt leverfunktion. Ingen dosjustering behövs för patienter med mild till måttlig nedsättning av leverfunktionen (se avsnitt 4.3).

Äldre

Ingen dosjustering behövs för äldre.

Pediatrisk population

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz rekommenderas inte för barn och ungdomar eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oralt bruk.

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)
- Graviditet i andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- Svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min)
- Refraktär hypokalemi, hyperkalcemi
- Svårt nedsatt leverfunktion, biliär cirros och gallstas.
- Samtidig användning av Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Hypotension – hypovolemi

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz har i sällsynta fall förknippats med symtomatisk hypotension hos hypertensiva patienter utan andra riskfaktorer för hypotension. Symtomatisk hypotension kan förekomma hos patienter med hypovolemi och/eller natriumbrist efter kraftig diuretikabehandling, dietär saltbegränsning, diarré eller kräkningar. Innan behandling med Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz påbörjas ska dessa tillstånd korrigeras.

Njurartärstenos – renovaskulär hypertension

Det finns en ökad risk för allvarlig hypotension och nedsatt njurfunktion, när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en enda fungerande njure behandlas med hämmare av angiotensinkonverterande enzym eller med angiotensin II-receptorantagonister. Även om detta inte dokumenterats för Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz, kan en liknande effekt förväntas.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

När Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz används för behandling av patienter med nedsatt njurfunktion, rekommenderas periodisk kontroll av kalium-, kreatinin- och urathalterna i serum. Det finns ingen erfarenhet av behandling av patienter som nyligen genomgått njurtransplantation med Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz. Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz ska inte användas för behandling av patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3).

Azotemi som associeras med användningen av tiaziddiuretika kan uppstå hos patienter med nedsatt njurfunktion. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion och med en kreatininclearance ≥ 30 ml/min. Denna kombinationstablett ska dock ges med försiktighet till patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (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.

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: buksmärter, 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.

Nedsatt leverfunktion

Tiazider ska användas med försiktighet för behandling av patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, då t.o.m. mindre förändringar i vätske- och elektrolytbalansen kan utlösa leverkoma. Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Aorta-mitralklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Liksom då andra kärldilaterande läkemedel används, ska särskild försiktighet iakttas då patienter med aorta- eller mitralklaffstenos eller med obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati behandlas.

Primär aldosteronism

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

Metabola och endokrina effekter

Tiazidbehandling kan försämra glukostolerans. Latent diabetes mellitus kan bli kliniskt manifest under tiazidbehandling.

Irbesartan kan framkalla hypoglykemi, särskilt hos patienter med diabetes. Hos patienter som behandlas med insulin eller antidiabetika ska lämplig blodglukosövervakning övervägas, och dosjustering av insulin eller antidiabetika kan krävas när det är indicerat (se avsnitt 4.5).

Ökningar i kolesterol- och triglyceridnivåerna har förknippats med behandling med tiaziddiuretika. Dock har minimala eller inga effekter rapporterats då dosen varit 12,5 mg hydrochlorothiazid.

Hyperurikemi kan förekomma eller manifest gikt kan utlösas hos vissa patienter som behandlas med tiazider.

Elektrolytrubbningar

Liksom hos patienter som behandlas med diuretika, ska periodisk bestämning av elektrolyterna i serum göras med lämpliga intervall.

Tiazider, vilket inkluderar hydroklortiazid, kan orsaka vätske- eller elektrolytrubbningar (hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varningstecken på vätske- eller elektrolytrubbningar är muntorrhet, törst, svaghet, slöhet, sömnhet, rastlöshet, muskelsmärta eller -kramper, muskeltrötthet, hypotension, oliguri, takykardi och gastrointestinala störningar, bl.a. illamående eller kräkningar.

Trots att hypokalemi kan uppstå vid användning av tiaziddiuretika, kan samtidig behandling med irbesartan minska diuretikainducerad hypokalemi. Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirros, patienter med forcerad diures, patienter som oralt intar för litet elektrolyter och hos patienter som får samtidig behandling med kortikosteroider eller ACTH.

Beroende på irbesartan-komponenten i Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz, kan hyperkalemi uppkomma, särskilt om patienten har nedsatt njurfunktion och/eller hjärtsvikt och diabetes mellitus. Lämplig kontroll av kaliumhalten i serum hos patienter som hör till riskgruppen rekommenderas.

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller kaliumhaltiga saltsubstitut ska användas med försiktighet tillsammans med Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz (se avsnitt 4.5).

Det finns inget som tyder på att irbesartan skulle hämma eller förebygga diuretika-inducerad hyponatremi. Kloridbristen är i allmänhet mild och kräver vanligen inte behandling.

Tiazider kan minska utsöndringen av kalcium i urin och orsaka intermittent och lätt förhöjning av kalciumnivån i serum, om andra funna rubbningar i patientens kalciummetabolism saknas. Uttalad hyperkalcemi kan vara bevis på dold hyperparatyreos. Behandling med tiazider ska avslutas innan tester av parathyreoideafunktionen genomförs.

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

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklorotiazid (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).

Litium

Kombinationen av litium och Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz rekommenderas inte.

Allmänt

Hos patienter vars kärllonus och njurfunktion huvudsakligen är beroende av aktiviteten av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (t.ex. patienter med svår hjärtsvikt orsakad av blodstockning eller med bakomliggande njursjukdom, inklusive njurartärsstenos), har behandling med ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonister som påverkar detta system förknippats med akut hypotension, azotemi, oliguri eller i sällsynta fall med 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 hjärtinfarkt eller stroke.

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

Försämring eller aktivering av systemisk lupus erythematosus har rapporterats under användning av tiaziddiuretika.

Fall av ljuskänslighetsreaktioner har rapporterats för tiaziddiuretika (se avsnitt 4.8). Om en sådan reaktion uppstår under behandling, rekommenderas avbrott i behandlingen. Om det bedöms vara nödvändigt att påbörja diuretikabehandlingen på nytt, rekommenderas att utsatta hudområden skyddas mot sol och mot artificiellt UVA-ljus.

Graviditet

Behandling med angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA) ska inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med AIIRA anses nödvändig, ska patienter som planerar graviditet få alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet ska behandling med AIIRA avbrytas genast och, om lämpligt, ska en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Särskilda varningar gällande hjälpämnen

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz innehåller laktos och natrium. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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

Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt akut trångvinkelglaukom

Sulfonamid- eller sulfonamidderivat-läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Trots att hydroklortiazid är en sulfonamid har hittills endast ett fåtal fall av akut trångvinkelglaukom rapporterats. Symtomen är akut insättande nedsatt synskärpa eller ögonsmärter, som i typiska fall uppträder inom timmar till veckor efter behandlingsstarten. Obehandlat kan akut trångvinkelglaukom leda till permanent synnedsättning. Den primära behandlingen består i att så snabbt som möjligt avbryta läkemedelsbehandlingen. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket är fortsatt onormalt. Riskfaktorer för utveckling av akut trångvinkelglaukom kan vara anamnes på sulfonamid- eller penicillinallergi (se 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 Sandoz sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra antihypertensiva medel

Den antihypertensiva effekten av Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz kan förstärkas vid samtidig användning av andra blodtrycksläkemedel. Irbesartan och hydroklortiazid (i doser upp till 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid) har med bibehållen säkerhet givits tillsammans med andra blodtrycksläkemedel, inklusive kalciumantagonister och betareceptorblockerare. Tidigare behandling med diuretika i hög dos kan leda till minskad plasmavolym och en ökad risk för hypotension när behandling med irbesartan med eller utan tiaziddiuretika inleds, såvida inte den minskade plasmavolymen korrigerats först (se avsnitt 4.4).

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 öknings av koncentrationen av litium i blodet och ökad toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium och ACE-hämmare. Liknande effekter har hittills rapporterats i mycket sällsynta fall med irbesartan. Dessutom minskas litiumclearancen av tiazider, vilket innebär att risken för litiumtoxicitet kan öka i och med behandling med Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz. Därför är kombinationen av litium och Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz inte att rekommendera (se avsnitt 4.4). Om kombinationen bedöms vara nödvändig, rekommenderas noggrann uppföljning av halten av litium i serum.

Läkemedel som påverkar kalium

Den kaliuretiska effekten av hydroklortiazid minskar genom den kaliumsparande effekten av irbesartan. Denna effekt av hydroklortiazid på kaliumhalten i serum kan dock förstärkas av andra

läkemedel som förknippas med kaliumförlust och hypokalemi (t.ex. andra kaliuretiska diuretika, laxermedel, amfotericin, karbenoxolon och G-penicillinnatrium). Erfarenheterna av användning av andra läkemedel som blockerar renin-angiotensinsystemet har dock visat att samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, kaliumhaltiga saltsubstitut eller andra läkemedel som kan höja nivån av kalium i serum (t.ex. heparinnatrium), kan höja halten av kalium i serum. Adekvat uppföljning av kalium halten i serum rekommenderas hos patienter som hör till riskgruppen (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som påverkas av ändringar i kaliumhalten i serum

Periodisk uppföljning av halten av kalium i serum rekommenderas när Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz ges med läkemedel som påverkas av störningar i kaliumnivåerna (t.ex. digitalisglykosider, antiarytmiska läkemedel).

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel

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

Såsom för ACE-hämmare, kan samtidig användning av angiotensin II-antagonister och NSAIDs leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive eventuell akut njursvikt, och en ökning av kaliumhalten i serum, särskilt hos patienter med dålig njurfunktion sedan förut. Kombinationen ska ges med försiktighet, särskilt till äldre. Patienterna ska vara adekvat hydrerade och kontroll av njurfunktionen ska övervägas efter påbörjande av samtidig behandling och regelbundet därefter.

Repaglinid

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

Övrig information om interaktioner med irbesartan

I kliniska studier påverkades inte farmakokinetik för irbesartan av hydroklortiazid. Irbesartan metaboliseras huvudsakligen genom CYP2C9 och i mindre utsträckning genom glukuronidering. Inga signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner observerades då irbesartan gavs samtidigt med warfarin, ett läkemedel som metaboliseras av CYP2C9. Effekten av CYP2C9-inducerare, såsom rifampicin, på farmakokinetiken för irbesartan har inte utvärderats. Farmakokinetiken för digoxin påverkades inte av samtidig administration av irbesartan.

Övrig information om interaktioner med hydroklortiazid

Vid samtidig administration av följande läkemedel kan interaktioner med tiaziddiuretika förekomma:

Alkohol

Förstärkning av ortostatisk hypotension kan inträffa.

Antidiabetika (orala läkemedel och insuliner)

Dosjustering av antidiabetika kan behövas (se avsnitt 4.4).

Kolestyramin och kolestipolresiner

Absorptionen av hydroklortiazid försvagas vid förekomst av anjonbytare.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz ska tas minst en timme före eller fyra timmar efter intag av dessa läkemedel.

Kortikosteroider, ACTH

Förlust av elektrolyter, särskilt hypokalemi, kan förstärkas.

Digitalisglykosider

Tiazidinducerad hypokalemi eller hypomagnesemi befrämjar uppkomsten av digitalisinducerade hjärtarytmier (se avsnitt 4.4).

Icke-steroida antiinflammatoriska medel

Administrering av icke-steroida antiinflammatoriska medel kan minska den diuretiska, natriuretiska och antihypertensiva effekten av tiaziddiuretika hos vissa patienter.

Vasopressorer (t.ex. noradrenalin)

Effekten av vasopressoraminer kan försvagas, men inte i sådan utsträckning att användning av dessa borde uteslutas.

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. Samtidig administrering av tiaziddiuretika kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

Kalciumsalter

Tiaziddiuretika kan öka nivån av kalcium i serum p.g.a. minskad utsöndring. Om kalciumsupplement eller kalciumsparande läkemedel (t.ex. vitamin D) används, ska kalciumnivån kontrolleras och kalciumdosen vid behov justeras.

Karbamazepin

Samtidig användning av karbamazepin och hydroklortiazid har satts i samband med en risk för symtomatisk hyponatremi. Elektrolytvärdena ska övervakas under samtidig användning. Om möjligt ska diuretika från en annan läkemedelsklass användas.

Andra interaktioner

Den hypoglykemiska effekten av betablockerare och diazoxid kan förstärkas av tiazider. Antikolinergika (t.ex. atropin, beperiden) kan öka biotillgängligheten av tiaziddiuretika genom att minska den gastrointestinala motiliteten och magens tömningshastighet. Tiazider kan öka risken för amantadinrelaterade biverkningar. Tiazider kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska läkemedel (bl.a. cyklofosamid, metotrexat) och öka deras myelosuppressiva effekter.

4.6 Fertilitet , graviditet och amning

Graviditet

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA):

Användning av AIIRA rekommenderas inte under den första graviditetstrimestern (se avsnitt 4.4). Användning av AIIRA är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risken för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, men en något ökad risk kan inte uteslutas. Det finns inga kontrollerade epidemiologiska data rörande risken då det gäller användningen av angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA), men motsvarande risker kan gälla denna läkemedelsgrupp. Om inte fortsatt behandling med AIIRA anses nödvändig, ska patienter som planerar graviditet få annan blodtrycksmedicinering vars säkerhetsprofil är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet ska behandling med AIIRA avbrytas omedelbart och vid behov ska annan behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med AIIRA 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 AIIRA förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av fostrets njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt AIIRA ska observeras omsorgsfullt med avseende på hypertension (se avsnitt 4.3. och 4.4).

Hydroklortiazid:

Erfarenheterna av användningen av hydroklortiazid under graviditeten, särskilt under den första trimestern, är begränsade. Djurstudier är inte tillräckliga.

Hydroklortiazid går över placentan i fostret. På basis av den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan användningen av hydroklortiazid under den andra och den tredje graviditets-trimestern försvaga den fetoplacentala perfusionen och leda till verkningar på fostret t.ex. ikterus, störning i elektrolytbalansen och trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas för behandling av graviditetssvullnader, graviditetshypertension eller preeklampsi på grund av risken för minskad plasmavolym och försämrad perfusion i moderkakan, utan att detta skulle ha någon gynnsam effekt på sjukdomsförloppet.

Hydroklortiazid ska inte användas för behandling av essentiell hypertension hos gravida kvinnor, förutom i sällsynta situationer där ingen annan behandling finns att tillgå.

Eftersom Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz innehåller hydroklortiazid rekommenderas det inte under graviditetens första trimester. Övergång till lämplig alternativ behandling ska göras före planerad graviditet.

Amning

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA):

Eftersom ingen information angående användning av Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz under amning finns, rekommenderas inte Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz. Istället rekommenderas andra behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil under amning, speciellt då det gäller 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 (se avsnitt 5.3).

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid utsöndras i små mängder i bröstmjolk hos människa. Höga doser tiazider orsakar diures och kan hämma mjölkproduktionen. Användning av Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz rekommenderas inte under amning. Om Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz används under amning bör doserna hållas så låga som möjligt.

Fertilitet

Irbesartan hade ingen effekt på fertiliteten hos behandlade råttor eller deras avkomma upp till de dosnivåer som inducerade de första tecknen på toxicitet hos föräldradjuret (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 Sandoz påverkar förmågan att köra bil 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

Irbesartan/hydroklortiazid i kombination

Biverkningar inträffade hos 29,5 % av 898 hypertonipatienter som fick olika doser av irbesartan/hydroklortiazid (intervall: 37,5 mg/6,25 mg till 300 mg/25 mg) i placebokontrollerade

prövningar. De vanligaste biverkningarna var yrsel (5,6 %), trötthet (4,9 %), illamående/kräkningar (1,8 %) och onormal urinering (1,4 %). Förhöjt blodurea (BUN) (2,3 %), kreatinkinas (1,7 %) och kreatinin (1,1 %) var också vanliga biverkningar i dessa prövningar.

I tabell 1 redovisas spontanrapporterade biverkningar och biverkningar i placebokontrollerade prövningar.

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); 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 prövningar och i spontanrapporter		
Organklass	Frekvens	Biverkning
<i>Immunsystemet</i>	Ingen känd frekvens	Fall av överkänslighetsreaktioner som angioödem, hudutslag, urtikaria
<i>Metabolism och nutrition</i>	Ingen känd frekvens	Hyperkalemi
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanliga	Yrsel
	Mindre vanliga	Ortostatisk yrsel
	Ingen känd frekvens	Huvudvärk
<i>Öron och balansorgan</i>	Ingen känd frekvens	Tinnitus
<i>Hjärtat</i>	Mindre vanliga	Synkope, hypotoni, takykardi, ödem
<i>Blodkärll</i>	Mindre vanliga	Blodvallningar
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>	Ingen känd frekvens	Hosta
<i>Magtarmkanalen</i>	Vanliga	Illamående/kräkningar
	Mindre vanliga	Diarré
	Ingen känd frekvens	Dyspepsi, dysgeusi
<i>Lever och gallvägar</i>	Mindre vanliga	Gulsot
	Ingen känd frekvens	Hepatit, onormal leverfunktion
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Mindre vanliga	Svullna extremiteter
	Ingen känd frekvens	Artralgi, myalgi
<i>Njurar och urinvägar</i>	Vanliga	Onormal urinering
	Ingen känd frekvens	Nedsatt njurfunktion med enstaka fall av njursvikt hos riskpatienter (se avsnitt 4.4)
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	Mindre vanliga	Sexuell dysfunktion, förändrad libido
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Vanliga	Trötthet
<i>Undersökningar</i>	Vanliga	Ökad halt av blodurea (BUN), kreatinin och kreatinkinas
	Mindre vanliga	Minskad halt av kalium och natrium i serum

Ytterligare information om de enskilda substanserna

Förutom ovan angivna biverkningar för kombinationspreparatet kan andra biverkningar som tidigare rapporterats för någon av de enskilda komponenterna eventuellt ge biverkningar vid användning av Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz. I tabell 2 och 3 nedan redovisas de biverkningar som rapporterats med de enskilda komponenterna i Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz.

Tabell 2: Rapporterade biverkningar med enbart irbesartan		
Organklass	Frekvens	Biverkning
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Mindre vanliga	Bröstsmärtor
<i>Immunsystemet</i>	Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion inklusive anafylaktisk chock
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Ingen känd frekvens	Trombocytopeni, anemi
<i>Metabolism och nutrition</i>	Ingen känd frekvens	Hypoglykemi
<i>Magtarmkanalen</i>	Sällsynta	Intestinalt angioödem

Tabell 3: Rapporterade biverkningar med enbart hydroklortiazid		
Organklass	Frekvens	Biverkning
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Ingen känd frekvens	Aplastisk anemi, benmärgsdepression, neutropeni/agranulocytos, hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni
<i>Psykiska störningar</i>	Ingen känd frekvens	Depression, sömnstörningar
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Ingen känd frekvens	Yrsel, parestesi, ostadighetskänsla, rastlöshet
<i>Ögon</i>	Ingen känd frekvens	Övergående dimsyn, xantopsi, choroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom
<i>Hjärtat</i>	Ingen känd frekvens	Hjärtarytmier
<i>Blodkärl</i>	Ingen känd frekvens	Postural hypotoni
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Ingen känd frekvens	Andningssvikt (bl.a. pneumonit och lungödem)
	Mycket sällsynta	Akut andnödssyndrom (ARDS) (se avsnitt 4.4)
<i>Magtarmkanalen</i>	Ingen känd frekvens	Pankreatit, anorexi, diarré, förstoppning, magsäcksirritation, sialadenit, aptitförlust
<i>Lever och gallvägar</i>	Ingen känd frekvens	Gulsot (intrahepatisk kolestatisk gulsot)
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Ingen känd frekvens	Anafylaktiska reaktioner, toxisk epidermal nekrolys, nekrotiserande angit (vaskulit, kutan vaskulit), kutana lupus erythematosus-liknande reaktioner, reaktivering av kutan lupus erythematosus, ljuskänslighetsreaktioner, utslag, urtikaria
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Ingen känd frekvens	Svaghet, muskelspasmer
<i>Njurar och urinvägar</i>	Ingen känd frekvens	Interstitiell nefrit, njurdysfunktion
<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecifiserade (inkl. cystor och polyper)</i>	Ingen känd frekvens	Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)*
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Ingen känd frekvens	Feber
<i>Undersökningar</i>	Ingen känd frekvens	Elektrolyttrubbningar (inkl. hypokalemi och hyponatremi, se avsnitt 4.4), hyperurikemi,

		glykosuri, hyperglykemi, ökad halt kolesterol och triglycerider i blodet
--	--	--

* 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).

De dosrelaterade biverkningarna som hänför sig till hydroklortiazid (särskilt störningen i elektrolytbalansen) kan förvärras då hydroklortiaziddosen titreras.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdosering

Ingen specifik information finns om behandlingen av överdosering med Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz. Patienten ska övervakas noggrant; behandlingen ska vara symtomatisk och understödjande. Behandlingen av patienter beror på tiden sedan överdoseringen och svårighetsgraden av symtomen. Bland åtgärder som kan tillgripas finns framkallande av kräkning och/eller magsköljning. Aktivt kol kan vara till nytta vid behandling av överdosering. Halten av elektrolyter och kreatinin i serum ska uppföljas ofta. Om hypotension uppkommer, ska patienten ligga ner och salt- och volymdepletion ska korrigeras.

De troligaste effekterna av överdosering med irbesartan torde vara hypotension och takykardi; bradykardi kan också förekomma.

Överdosing med hydroklortiazid är associerad med låga elektrolythalter i blodet (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) samt dehydrering som ett resultat av alltför stark diures. De vanligaste symtomen på överdosering är illamående och sömnhet. Hypokalemi kan orsaka muskelspasmer och/eller accentuera arytmier under samtidigt bruk av digitalis eller vissa antiarytmiska läkemedel.

Irbesartan avlägsnas inte genom hemodialys. Man vet inte i vilken mån hydroklortiazid avlägsnas genom hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz är en kombination av en angiotensin II-receptor antagonist, irbesartan, och ett tiaziddiuretikum, hydroklortiazid. Kombinationen av dessa substanser har en additiv blodtryckssänkande effekt, och sänker således blodtrycket mera 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 synteskälla eller syntesväg för angiotensin II. Den selektiva antagonismen mot angiotensin II-receptorerna (AT₁-receptorerna) leder till en ökning av renin- och angiotensin II-halterna i plasman och till en sänkning av koncentrationen av aldosteron. Kaliumhalten i serum påverkas inte signifikant då enbart irbesartan

används i rekommenderade doser hos patienter utan risk för balansrubbingar i elektrolythalterna (se avsnitt 4.4 och 4.5). Irbesartan hämmar inte ACE (kininas-II), ett enzym som genererar angiotensin II och som också bryter ned bradykinin till inaktiva metaboliter. Irbesartan är verksamt utan metabol aktivering.

Hydroklortiazid är ett tiaziddiuretikum. Verkningsmekanismen för den antihypertensiva effekten av tiaziddiuretika är inte fullständigt känd. Tiazider påverkar den tubulära reabsorptionen av elektrolyter och ökar utsöndringen av natrium och klorid i ungefär samma omfattning. Den diuretiska effekten av hydroklortiazid minskar plasmavolymen, ökar aktiviteten av renin i plasman, ökar aldosteron-önsöndringen, vilket resulterar i ökade förluster av kalium och bikarbonat genom urinen och i en minskning av kaliumhalten i serum. Samtidig administration av irbesartan och tiaziddiuretika tenderar att motverka förlusten av kalium som förknippas med tiaziddiuretika, troligen på grund av blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Diuresen kommer igång inom 2 timmar efter oral administration av hydroklortiazid, når sitt maximum efter ungefär 4 timmar och bibehålls i 6 till 12 timmar.

Kombinationen av hydroklortiazid och irbesartan ger dosrelaterade additiva blodtryckssänkningar inom det rekommenderade dosintervallet. Tillägg av 12,5 mg hydroklortiazid till 300 mg irbesartan en gång dagligen hos patienter som inte fått fullgod blodtryckskontroll med 300 mg irbesartan enbart gav en ytterligare placebokorrigerad diastolisk blodtryckssänkning vid dalvärdet (24 timmar efter dosering) på 6,1 mmHg. 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 mmHg.

Begränsade kliniska data (7 av 22 patienter) tyder på att patienter som inte kontrolleras med kombinationen 300 mg/12,5 mg kan svara på behandlingen då dosen ökas till 300 mg/25 mg. Hos dessa patienter observerades en ytterligare blodtryckssänkande effekt både för det systoliska blodtrycket (SBP) och det diastoliska blodtrycket (DBP) (13,3 respektive 8,3 mmHg).

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

Hos patienter vars blodtryck inte adekvat kontrollerats med 25 mg hydroklortiazid enbart, ger tillägg av irbesartan en ytterligare placebokorrigerad systolisk/diastolisk blodtryckssänkning på i medeltal 11,1/7,2 mmHg.

Den blodtryckssänkande effekten av irbesartan i kombination med hydroklortiazid är märkbar efter första dosen och har till stor del framkommit inom 1-2 veckor; den maximala effekten framkommer inom 6-8 veckor. I långtidsstudier har effekten av irbesartan/hydroklortiazid bibehållits i mer än ett år. Även om detta inte specifikt studerats med kombinationen irbesartan/hydroklortiazid, har återfall av hypertension inte observerats med irbesartan eller med hydroklortiazid.

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

Det finns ingen ålders- eller könsrelaterad skillnad i svaret på behandling med kombinationen irbesartan/hydroklortiazid. Liksom fallet är för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-

systemet, har mörkhyade hypertensiva patienter märkbart svagare 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 mörkhyade patienter i det närmaste samma som den hos patienter som inte är mörkhyade.

Effekt och säkerhet av kombinationen irbesartan/hydroklortiazid som initial behandling vid svår hypertension (definierad som DBP i sittande ställning [SeDBP] ≥ 110 mmHg) utvärderades i en randomiserad, dubbelblindad, 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 omfattade 58 % män. Patienternas genomsnittliga ålder var 52,5 år, 13 % var ≥ 65 år och endast 2 % var ≥ 75 år gamla. Tolv procent (12 %) av patienterna hade diabetes, 34 % hyperlipidemi och den vanligaste kardiovaskulära sjukdomen var stabil angina pectoris som förekom hos 3,5 % av deltagarna.

Det huvudsakliga syftet med denna studie var att jämföra andelen patienter vars SeDBP var under kontroll (SeDBP < 90 mmHg) efter 5 veckors behandling. Drygt 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 behandlingsgruppen 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 ($p < 0,0001$).

Typen och frekvensen av biverkningar som rapporterades hos patienter som fick kombinationen var jämförbar med biverkningsprofilen för patienter i monoterapi. Under den 8 veckor långa behandlingsperioden rapporterades inga fall av synkopé i någondera behandlingsgruppen. Biverkningen hypotension rapporterades av 0,6 % och 0 % av patienterna och yrsel av 2,8 % och 3,1 % av patienterna i kombinations- respektive monoterapigruppen.

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

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

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

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

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

Icke-melanom hudcancer:

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning

av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativt) associerades med enjusterad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23–1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-responssamband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för HCTZ: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7–2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0–4,9) för hög användning ($\sim 25\,000$ mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7–10,5) för den högsta kumulativa dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Irbesartan och hydroklortiazid är oralt verksamma läkemedel som är verksamma utan biotransformering. Efter oral administrering av kombinationen irbesartan/hydroklortiazid är den absoluta biotillgängligheten 60–80 % och 50–80 % för irbesartan respektive hydroklortiazid. Föda påverkar inte biotillgängligheten av kombinationen irbesartan/hydroklortiazid. Den maximala plasmakoncentrationen uppnås 1,5–2 timmar efter oral administration för irbesartan och efter 1–2,5 timmar för hydroklortiazid.

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

Irbesartan uppvisar linjär och dosproportionell farmakokinetik inom dosintervallet 10–600 mg. En proportionellt mindre ökning av den orala absorptionen observerades vid doser över 600 mg; orsaken till detta är okänd. Den totala och den renala clearance är 157–176 ml/min respektive 3–3,5 ml/min. Den terminala eliminationshalveringstiden för irbesartan är 11–15 timmar. Koncentrationen i plasman når steady state inom 3 dagar efter inledd dosering en gång dagligen. Begränsad kumulering av irbesartan ($< 20\%$) i plasman sker efter upprepade dosering en gång dagligen. I en studie har något högre koncentrationer av irbesartan i plasman observerats hos kvinnliga hypertoni-patienter än hos manliga. Dock förelåg ingen skillnad i halveringstid och kumulering av irbesartan. Dosjustering är inte nödvändig hos kvinnliga patienter. AUC- och $C_{\max}$ -värdena för irbesartan var något högre för äldre patienter (≥ 65 år) än för yngre (18–40 år). Den terminala halveringstiden påverkades dock inte signifikant. Dosjusteringar är inte nödvändiga hos äldre. Den genomsnittliga halveringstiden i plasman för hydroklortiazid varierar enligt rapporter mellan 5 och 15 timmar.

Efter oral eller intravenös administrering av ^{14}C -irbesartan utgörs 80–85 % av radioaktiviteten i plasman av oförändrat irbesartan. Irbesartan metaboliseras i levern via glukuronidkonjugation och oxidation. Huvudmetaboliten i plasman är irbesartanglukuronid (cirka 6 %). *In vitro* studier visar att irbesartan primärt oxideras av cytokrom P450-enzymet CYP2C9; effekten av isoenzym CYP3A4 är försumbar. Irbesartan och dess metaboliter elimineras både med gallan och med 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 oförändrad i urinen. Hydroklortiazid metaboliseras inte och utsöndras snabbt genom njurarna. Minst 61 % av oral dos elimineras oförändrad inom 24 timmar. Hydroklortiazid passerar placentabarriären men inte blodhjärnbarriären och utsöndras i bröstmjolk.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hos patienter som får hemodialys är de farmakokinetiska parametrarna för irbesartan inte signifikant förändrade. Irbesartan avlägsnas inte genom hemodialys. Hos patienter med kreatininclearance < 20 ml/min har elimineringshalveringstiden för hydroklortiazid rapporterats öka till 21 timmar.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med mild till medelsvår cirros är de farmakokinetiska parametrarna för irbesartan inte signifikant förändrade. Studier har inte genomförts med patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Irbesartan/hydroklortiazid

Den potentiella toxiciteten av kombinationen irbesartan/hydroklortiazid efter oral administrering utvärderades hos råttor och makakapor i studier på upp till 6 månader. Inga toxikologiska fynd av betydelse för den terapeutiska användningen hos människa framkom.

Följande förändringar, som observerades hos råttor och makakapor som fick irbesartan/hydroklortiazid i kombinationen 10/10 och 90/90 mg/kg/dag, konstaterades också med ett av de två läkemedlen enbart och/eller var sekundära till blodtryckssänkning (inga signifikanta toxikologiska interaktioner observerades):

- njurförändringar, karaktäriserade av lätta öknings i halten av urea och kreatinin i serum och hyperplasi/hypertrofi av den juxtaglomerulära apparaten, vilket är en direkt följd av interaktionen mellan irbesartan och renin-angiotensinsystemet
- lätta reduktioner i parametrarna som beskriver erytrocyterna i blodet (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit)
- färgförändring, sår och fokal nekros av magslemhinnan observerades hos ett fåtal 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 makakapor
- minskningar av halten av kalium i serum på grund av hydroklortiazid, delvis upphävda när hydroklortiazid gavs i kombination med irbesartan.

De flesta av de ovan nämnda effekterna förefaller bero på den farmakologiska aktiviteten av irbesartan (blockering av angiotensin II-inducerad hämning av reninfrisättning med stimulering av de reninproducerande cellerna) och förekommer även med ACE-hämmare. Dessa fynd förefaller att sakna betydelse för användning av irbesartan/hydroklortiazid i terapeutiska doser hos människa.

Inga teratogena effekter har observerats hos råttor som fått irbesartan och hydroklortiazid i kombination i doser som varit toxiska för modern. Effekten av kombinationen irbesartan/hydroklortiazid på fertiliteten har inte utvärderats i djurstudier, då det inte finns några tecken på negativa effekter på fertiliteten på djur eller människa med vare sig irbesartanmonoterapi eller hydroklortiazidmonoterapi. Dock har en annan angiotensin II-antagonist i monoterapi påverkat fertilitetsparametrar hos djur. Dessa fynd observerades också med lägre doser av denna angiotensin II-antagonist när den gavs i kombination med hydroklortiazid.

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

Irbesartan

Inga tecken på systemtoxicitet eller onormal toxicitet på målorgan förelåg vid kliniskt relevanta doser. I nonkliniska säkerhetsstudier ledde höga doser av irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos råttor och ≥ 100 mg/kg/dag hos makakapor) till en minskning av laboratorievärdena för röda blodbilden (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit). Hos råttor och makakapor inducerade irbesartan i mycket höga doser (≥ 500 mg/kg/dag) degenerativa förändringar i njurarna (bl.a. interstitiell nefrit, tubulär dilatation, basofila tubuli, ökade koncentrationer av urinämne och kreatinin i plasman), vilka anses sekundära till den hypotensiva effekten av läkemedlet p.g.a. minskad renal perfusion. Vidare inducerade irbesartan hyperplasi/hypertrofi av de juxtaglomerulära cellerna (hos råttor vid doser ≥ 90 mg/kg/dag, hos makakapor vid doser på ≥ 10 mg/kg/dag). Alla dessa förändringar ansågs bero på den farmakologiska effekten av irbesartan. Vid terapeutiska doser av irbesartan hos människa förefaller hyperplasin/hypertrofin av de juxtaglomerulära cellerna sakna betydelse.

Det fanns inga tecken på mutagenicitet, klastogenicitet eller karcinogenicitet.

Fertilitets- och reproduktionsförmågan påverkades inte i studier av han- eller honråttor, inte ens vid orala doser av irbesartan som ledde till viss parental toxicitet (från 50 till 650 mg/kg/dag), inklusive mortalitet vid den högsta dosen. Inga signifikanta effekter på antalet gulkroppar, implantat eller levande foster observerades. Irbesartan påverkade inte överlevnad, utveckling eller reproduktion hos avkomman. Djurstudier indikerar att radioaktivt märkt irbesartan påvisas hos rått- och kaninfoster. Irbesartan utsöndras i mjölken hos lakterande råttor.

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

Hydroklortiazid

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärnan:

Mikrokristallin cellulosa
Laktosmonohydrat
Kroskarmellosnatrium
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Hypromellos 3 mPas
Mikrokristallin cellulosa med kiseloxid
Magnesiumstearat

Tablettöverdrag:

Hypromellos 6 mPas
Hydroxipropylcellulosa
Makrogol 6000
Laktosmonohydrat
Titandioxid (E171)
Järnoxid (gul och röd) (E172)
Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

PVC/PVDC/ALU-blister:

2 år.

HDPE-flaska och ALU/ALU-blister:

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

PVC/PVDC/ALU-blister

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

HDPE-flaska och ALU/ALU-blister

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

De filmdragerade tabletter är förpackade i antingen PVC/PDVC/ALU-blister eller ALU/ALU-blister och införda i en kartong eller förpackade i en HDPE-flaska med PP-skruvkork och torkmedel av kiseloxid.

Förpackningsstorlekar:

PVC/PVDC/ALU-blister:

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

ALU/ALU-blister:

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

HDPE-flaska:

100 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

44243

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2011-08-05/2013-08-23

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-01-22