SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz 300/25 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg irbesartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstof met bekend effect
Elke filmomhulde tablet bevat 15,7 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Donkerroze, ovale, biconvexe filmomhulde tablet, aan één zijde gegraveerd met 300 en aan de andere zijde met 25H.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie
Deze vaste dosiscombinatie is bestemd voor volwassen patiënten bij wie de bloeddruk niet adequaat behandeld kan worden met irbesartan of hydrochloorthiazide alleen (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz kan éénmaal daags worden ingenomen, met of zonder voedsel.
Dosistitratie met de afzonderlijke componenten (dat wil zeggen irbesartan en hydrochloorthiazide) kan worden aanbevolen.

Indien klinisch aangewezen, kan een directe overschakeling van de monotherapie op de vaste combinaties worden overwogen.

- Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz 150/12,5 mg kan worden toegediend aan patiënten bij wie de bloeddruk onvoldoende onder controle is met hydrochloorthiazide of irbesartan 150 mg alleen.
- Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz 300/12,5 mg kan worden toegediend aan patiënten bij wie de bloeddruk onvoldoende onder controle is met irbesartan 300 mg of Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz 150/12,5 mg
- Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz 300/25 mg kan worden toegediend aan patiënten bij wie de bloeddruk onvoldoende onder controle is met Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz 300/12,5 mg

Doseringen hoger dan 300 mg irbesartan/25 mg hydrochloorthiazide éénmaal daags gegeven worden niet aanbevolen.

Indien nodig kan Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz met een ander antihypertensivum gecombineerd worden (zie rubriek 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

Vanwege het bestanddeel hydrochloorthiazide wordt Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min). Bij deze patiënten wordt de voorkeur gegeven aan lisdiuretica boven thiazidediuretica.
Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een nierfunctievermindering bij wie de creatinineklaring ≥ 30 ml/min bedraagt (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Verminderde leverfunctie

Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz is niet bestemd voor patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie. Thiazidediuretica dienen terughoudend gebruikt te worden bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie hoeft de dosis van Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz niet te worden aangepast (zie rubriek 4.3).

Ouderen

Bij ouderen hoeft de dosis van Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz niet te worden aangepast.

Pediatrische patiënten

Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten omdat de veiligheid en de werkzaamheid niet zijn vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere sulfonamidederivaten (hydrochloorthiazide is een sulfonamidederivaat)
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- Ernstige nierfunctievermindering (creatinineklaring < 30 ml/min).
- Refractaire hypokaliëmie, hypercalciëmie.
- Ernstige leverfunctievermindering, biliaire cirrose en cholestase.
- Het concomitante gebruik van Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz met geneesmiddelen die aliskiren bevatten, is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierfunctiestoornis (GFR < 60 ml/min./1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hypotensie – Patiënten met volumedepletie
Bij hypertensieve patiënten zonder andere risicofactoren voor hypotensie is Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz zelden in verband gebracht met symptomatische hypotensie. Symptomatische hypotensie kan naar verwachting optreden bij patiënten die volume- en/of natriumdepletie hebben als gevolg van intensieve behandeling met diuretica, een dieet met zoutbeperking, diarree of braken. Dergelijke condities dienen te worden gecorrigeerd voordat met de behandeling van Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz begonnen wordt.

Nierarteriestenose - Renovasculaire hypertensie
Er is een hoger risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie als patiënten met een stenose van beide nierarteriën of een stenose van de slagader van een enige werkende nier behandeld worden met remmers van het angiotensineconverterende enzym of angiotensine II-receptorantagonisten. Hoewel dit voor Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz niet beschreven is, dient met een soortgelijk effect rekening te worden gehouden.

Verminderde nierfunctie en niertransplantatie
Als Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz wordt gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie, wordt periodieke controle van de serumkalium-, serumcreatinine- en serumurinezuurspiegels aanbevolen. Er is geen ervaring met de toediening van Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz bij patiënten die recent een niertransplantatie hebben ondergaan. Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz dient niet te worden gebruikt door patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3).
Aan thiazidediuretica gerelateerde azotemie kan optreden bij patiënten met nierfunctieverlies. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een nierfunctievermindering bij wie de creatinineklaring ≥ 30 ml/min bedraagt. Echter, bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring ≥ 30 ml/min maar < 60 ml/min), dient de vaste dosiscombinatie voorzichtig te worden toegediend.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)
Er zijn aanwijzingen dat het concomitante gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren het risico verhoogt op hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen). Dubbele blokkade van het RAAS door het gelijktijdige gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren wordt bijgevolg niet aangeraden (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
Wanneer een behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, moet dit uitsluitend gebeuren onder het toezicht van een specialist met frequente en nauwgezette controle van de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk.
ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers mogen niet gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

Intestinaal angio-oedeem
Intestinaal angio-oedeem is gemeld bij patiënten die werden behandeld met angiotensine II-receptorantagonisten, [waaronder irbesartan] (zie rubriek 4.8). Bij deze patiënten deden zich buikpijn, misselijkheid, braken en diarree voor. De symptomen verdwenen na stopzetting van angiotensine II-receptorantagonisten. Wanneer intestinaal angio-oedeem wordt vastgesteld, moet het gebruik van irbesartan worden gestaakt en moet gepaste monitoring plaatsvinden tot de symptomen volledig zijn verdwenen.

Verminderde leverfunctie
Thiazidediuretica dienen voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met een verminderde leverfunctie of een progressieve leverziekte, aangezien geringe veranderingen in de vloeistof- en elektrolytbalans een hepatisch coma kunnen induceren. Er is geen klinische ervaring met Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

Aorta- en mitraalklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie
Zoals bij andere vasodilatatoren, is speciale aandacht nodig bij patiënten die lijden aan aorta- of mitraalklepstenose, of aan obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Primair hyperaldosteronisme
Patiënten met primair aldosteronisme zullen in de regel niet reageren op antihypertensiva die werken door remming van het renine-angiotensine-aldosteron systeem. Daarom wordt het gebruik van Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz niet aanbevolen.

Metabole en endocriene effecten
Thiazidediuretica kunnen de glucosetolerantie remmen. Een latent aanwezige diabetes mellitus kan manifest worden tijdens een behandeling met thiazidediuretica.
Irbesartan kan hypoglykemie induceren, vooral bij diabetische patiënten. Bij patiënten behandeld met insuline of antidiabetica moet een geschikte bloedglucosemonitoring overwogen worden; een dosisaanpassing van insuline of antidiabetica kan vereist zijn wanneer aangewezen (zie rubriek 4.5).
Verhoging van de cholesterol- en triglyceridenspiegels zijn in verband gebracht met de behandeling met thiazidediuretica; echter, bij een dosis van 12,5 mg hydrochloorthiazide, zijn er slechts geringe of zelfs geen effecten gemeld. Bij bepaalde patiënten die een

behandeling met thiaziden krijgen, kan hyperurikemie optreden of kan manifeste jicht worden uitgelokt.

Elektrolytverstoringen
Zoals voor alle patiënten die diuretica gebruiken geldt, dient een periodieke bepaling van de serumelektrolyten uitgevoerd te worden na geschikte tijdsintervallen.
Thiazidediuretica, waaronder hydrochloorthiazide, kunnen een verstoring van de vloeistof- of de elektrolytbalans (hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose) veroorzaken. Voortekenen van verstoringen in de vloeistof- of elektrolytbalans zijn droge mond, dorst, zwakte, lethargie, slaperigheid, rusteloosheid, spierpijn of -krampen, vermoeide spieren, hypotensie, oligurie, tachycardie, en gastro-intestinale stoornissen zoals misselijkheid of braken.
Hoewel hypokaliëmie zich kan ontwikkelen bij het gebruik van thiazidediuretica, kan gelijktijdige behandeling met irbesartan de door diuretica-geïnduceerde hypokaliëmie verminderen. De kans op hypokaliëmie is het grootst bij patiënten met levercirrose, bij patiënten met een sterke diurese, bij patiënten die onvoldoende elektrolyten innemen en bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met corticosteroïden of ACTH.
Daarentegen kan door het bestanddeel irbesartan in Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz, hyperkaliëmie optreden. Dit geldt met name bij gelijktijdig nierfunctieverlies en/of hartfalen en bij diabetes mellitus. Bij risicopatiënten wordt adequate controle van het serumkalium aanbevolen. Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kalium-bevattende zoutvervangingsmiddelen dienen voorzichtig gecombineerd te worden met Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz (zie rubriek 4.5).
Er is geen bewijs dat irbesartan de door diuretica veroorzaakte hyponatriëmie zou doen verminderen of doen voorkomen. Het chloridetekort is doorgaans mild en behoeft meestal geen behandeling.
Thiazidediuretica kunnen de urinaire calciumexcretie verminderen en een intermitterende en geringe verhoging van het serumcalcium veroorzaken zonder dat hierbij een afwijking van het calciummetabolisme bekend is. Opvallende hypercalciëmie kan het bewijs zijn van een latente hyperparathyreoïdie. Alvorens een test uit te voeren op de functie van de bijschildklieren, dient het gebruik van thiazidediuretica gestaakt te worden.
Er is aangetoond dat thiazidediuretica de urinaire excretie van magnesium kunnen verhogen, hetgeen kan resulteren in hypomagnesiëmie.

Niet-melanome huidkanker
Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochloorthiazide (HCTZ) waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

Patiënten die HCTZ innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moet worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te worden aanbevolen om het risico

op huidkanker tot een minimum te beperken. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van HCTZ bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

Lithium
De combinatie van lithium en Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Anti-dopingtest
De hydrochloorthiazide in dit geneesmiddel kan een positief analytisch resultaat geven in een anti-doping- test.

Algemeen
Bij patiënten bij wie de vaattonus en de nierfunctie voornamelijk afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (b.v. patiënten met ernstig hartfalen of onderliggende nierziekte, waaronder nierarteriestenose), is de behandeling met ACE-remmers of angiotensine-II- receptorantagonisten die dit systeem beïnvloeden, in verband gebracht met acute hypotensie, azotemie, oligurie, en in zeldzame gevallen met acuut nierfalen (zie rubriek 4.5). Net als bij andere antihypertensiva kan bij patiënten met ischemische cardiopathie of ischemische cardiovasculaire aandoeningen een excessieve bloeddrukdaling tot een myocardinfarct of beroerte leiden.
Overgevoeligheidsreacties voor hydrochloorthiazide kunnen optreden bij patiënten met of zonder voorgeschiedenis van allergie of asthma bronchiale, maar zijn waarschijnlijker bij patiënten met een dergelijke voorgeschiedenis.
Exacerbatie of activering van systemische lupus erythematodes zijn beschreven bij het gebruik van thiazidediuretica.
Gevallen van fotosensitiviteitsreacties zijn gemeld met thiazidediuretica (zie rubriek 4.8). Indien fotosensitiviteitsreacties optreden tijdens de behandeling, wordt aangeraden om de behandeling te stoppen. Indien opnieuw de toediening van het diureticum noodzakelijk geacht wordt, is het aan te raden om blootgestelde delen te beschermen tegen de zon of kunstmatig UV-A.

Zwangerschap
Angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA's) mogen niet worden gestart tijdens de zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van AIIRA's therapie noodzakelijk wordt geacht.

Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met AIIRA's onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubriek 4.3 en 4.6).

Speciale waarschuwingen betreffende hulpstoffen
Dit geneesmiddel bevat lactose en natrium.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose intolerantie, algehele lactasedeficiëntie, of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair acuut geslotenhoekglaucoom
Sulfonamide geneesmiddelen of van sulfonamiden afgeleide geneesmiddelen kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut geslotenhoekglaucoom. Hoewel hydrochloorthiazide een sulfonamide is, zijn tot nog toe alleen geïsoleerde gevallen van acuut geslotenhoekglaucoom gerapporteerd met hydrochloorthiazide. Symptomen zijn een acute daling van de gezichtsscherpte of oogpijn, die typisch optreden enkele uren tot weken na de start van het geneesmiddel. Een onbehandeld acuut geslotenhoekglaucoom kan leiden tot een blijvend gezichtsverlies. De primaire behandeling bestaat in het zo snel mogelijk stopzetten van de inname van het geneesmiddel. Misschien moet een onmiddellijke medische of chirurgische behandeling worden overwogen als de oogdruk niet onder controle kan worden gebracht. Risicofactoren voor ontwikkeling van een acuut geslotenhoekglaucoom zijn een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamiden of penicilline (zie rubriek 4.8).

Acute respiratoire toxiciteit
Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochloorthiazide.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Andere antihypertensiva
De antihypertensieve werking van Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz kan versterkt worden door gelijktijdig gebruik van andere antihypertensiva. Irbesartan en hydrochloorthiazide (bij doseringen tot 300 mg irbesartan/25 mg hydrochloorthiazide) zijn veilig gecombineerd met andere antihypertensiva waaronder calciumantagonisten en bètablokkers. Een voorafgaande behandeling met hoog gedoseerde diuretica kan volumedepletie en het risico van hypotensie tot gevolg hebben, wanneer met de behandeling met irbesartan, met of zonder thiazidediureticum, begonnen wordt, tenzij de volumedepletie eerst gecorrigeerd wordt (zie rubriek 4.4).

Gegevens uit klinische onderzoeken hebben aangetoond dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) door het gelijktijdige gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van één enkel middel dat het RAAS beïnvloedt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Lithium
Reversibele toenames van de serumlithiumconcentraties en toxiciteit zijn gemeld tijdens gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers. Soortgelijke effecten zijn tot nu zeer zelden beschreven voor irbesartan. Bovendien wordt de renale klaring van lithium verminderd door thiazidediuretica waardoor de kans op lithiumtoxiciteit door Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz zou kunnen toenemen. De combinatie van lithium en Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Indien gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, wordt aanbevolen de serumlithiumspiegels nauwkeurig te controleren.

Geneesmiddelen die het kalium beïnvloeden
Het kaliumuitscheidend effect van hydrochloorthiazide wordt verminderd door het kaliumsparend effect van irbesartan. Dit effect van hydrochloorthiazide op het serumkalium zou naar verwachting echter versterkt worden door andere geneesmiddelen die in verband gebracht zijn met kaliumverlies en hypokaliëmie (b.v. andere kaliuretische diuretica, laxantia, amfotericine, carbenoxolon, penicilline G (natriumzout)). Daarentegen kan op grond van de ervaring met het gebruik van andere geneesmiddelen die het renine-angiotensinesysteem afzwakken, het gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangingsmiddelen of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen (b.v. heparinenatrium), tot verhogingen van het serumkalium leiden. Bij risicopatiënten wordt adequate monitoring van het serumkalium aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die beïnvloed worden door verstoringen in het serumkalium
Periodieke controle van het serumkalium wordt aanbevolen als Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz toegediend wordt in combinatie met geneesmiddelen die door een verstoring van het serumkalium kunnen worden beïnvloed (b.v. digitalisglycosiden, antiaritmica).

Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's)
Wanneer angiotensine-II-receptorantagonisten gelijktijdig worden toegediend met niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (b.v. selectieve COX-2 remmers, acetylsalicylzuur (> 3 g/dag) en niet-selectieve NSAID's), kan het antihypertensieve effect verzwakken.

Zoals bij ACE-remmers, kan gelijktijdig gebruik van angiotensine-II-receptorantagonisten en NSAID's leiden tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, en een verhoogd serumkalium met name bij patiënten met een reeds bestaande slechte nierfunctie. De combinatie dient, met name

bij ouderen, met voorzichtigheid te worden gegeven. Patiënten dienen adequaat te worden gehydrateerd en monitoring van de nierfunctie dient te worden overwogen na aanvang van een combinatiebehandeling en daarna periodiek.

Aanvullende informatie over interacties met irbesartan
In klinische onderzoeken werd de farmacokinetiek van irbesartan niet beïnvloed door hydrochloorthiazide. Irbesartan wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2C9 en in mindere mate door glucuronidering. Er zijn geen significante farmacokinetische of farmacodynamische interacties waargenomen wanneer irbesartan gelijktijdig werd toegediend met warfarine, een geneesmiddel dat gemetaboliseerd wordt door CYP2C9. De effecten van CYP2C9-inductoren, zoals rifampicine, op de farmacokinetiek van irbesartan zijn niet onderzocht. De farmacokinetiek van digoxine werd niet gewijzigd door gelijktijdige toediening van irbesartan.

Repaglinide
Irbesartan kan OATP1B1 remmen. In een klinisch onderzoek werd gemeld dat irbesartan de C_{max} en het AUC van repaglinide (substraat van OATP1B1) respectievelijk 1,8 maal en 1,3 maal verhoogt wanneer het 1 uur vóór repaglinide wordt toegediend. In een ander onderzoek werd geen relevante farmacokinetische interactie gemeld wanneer de twee geneesmiddelen gelijktijdig werden toegediend. Daarom kan dosisaanpassing van een antidiabetische behandeling zoals repaglinide nodig zijn (zie rubriek 4.4).

Aanvullende informatie over interacties met hydrochloorthiazide
Bij gelijktijdige toediening kunnen de volgende middelen een interactie aangaan met thiazidediuretica:

Alcohol
Potentiëring van orthostatische hypotensie kan optreden.

Antidiabetica (orale antidiabetica en insulines)
Het kan nodig zijn de dosis van de antidiabetica aan te passen (zie rubriek 4.4).

Colestyramine- en colestipolharsen
De absorptie van hydrochloorthiazide is geremd bij aanwezigheid van anionenuitwisselende harsen. Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz moet minstens één uur voor of vier uur na die geneesmiddelen worden ingenomen.

Corticosteroïden, ACTH
Elektrolytdepletie, met name hypokaliëmie, kan toenemen.

Digitalisglycosiden
De door thiazidediuretica-geïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kunnen de door digitalis-geïnduceerde hartaritmieën gemakkelijker doen ontstaan (zie rubriek 4.4).

Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen

De toediening van niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen kan bij sommige patiënten het diuretisch, natriuretisch en antihypertensief effect van thiazidediuretica verminderen.

Bloeddrukverhogende aminen (b.v. noradrenaline)
Het effect van bloeddrukverhogende aminen kan afnemen, doch niet in voldoende mate om van hun gebruik af te zien.

Niet-depolariserende skeletspierrelaxantia (b.v. tubocurarine)
Hydrochloorthiazide kan het effect van niet-depolariserende skeletspierrelaxantia potentiëren.

Anti-jicht middelen
Omdat hydrochloorthiazide de serumspiegel van urinezuur kan verhogen, kan het nodig zijn de dosis van anti-jichtmiddelen aan te passen. Verhoging van de dosis van probenicide of sulfinpyrazon kan nodig zijn. Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties voor allopurinol doen toenemen.

Calciumzouten
Thiazidediuretica kunnen de serumcalciumspiegels verhogen door een verminderde excretie. Als calciumsupplementen of calciumsparende middelen (b.v. vitamine D-preparaten) moeten worden voorgeschreven, dienen de serumcalciumspiegels gecontroleerd te worden en de dosis calcium overeenkomstig te worden aangepast.

Carbamazepine
Concomiterend gebruik van carbamazepine en hydrochloorthiazide werd in verband gebracht met een risico op symptomatische hyponatriëmie. De elektrolyten moeten worden gevolgd tijdens concomiterend gebruik. Zo mogelijk, moet een andere klasse van diuretica worden gebruikt.

Andere interacties:
Het hyperglycemisch effect van bèta-blokkers en diazoxide kan versterkt worden door thiazidediuretica. Anticholinergica (b.v. atropine, beperideen) kunnen de biologische beschikbaarheid van thiazidediuretica verhogen door afname van de gastro-intestinale motiliteit en de ledigingssnelheid van de maag. Thiazidediuretica kunnen het risico van bijwerkingen veroorzaakt door amantadine verhogen. Thiazidediuretica kunnen de renale uitscheiding van cytotoxische geneesmiddelen (b.v. cyclofosfamide, methotrexaat) verminderen en hun myelosuppressieve werking versterken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA's):

Het gebruik van AIIRA's gedurende het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van AIIRA's is gecontraïndiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico van teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine-II-receptor antagonisten (ARIIA's), kan het risico vergelijkbaar zijn bij deze klasse van geneesmiddelen. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de AIIRA's therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met AIIRA's onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Blootstelling aan een behandeling met AIIRA's gedurende het tweede en derde trimester kan foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) induceren (zie rubriek 5.3). Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.
Pasgeborenen van wie de moeder angiotensine-II-receptor antagonisten hebben gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide
Er is beperkte ervaring met hydrochloorthiazide gedurende de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester. Er is onvoldoende dieronderzoek gedaan.
Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Gebaseerd op het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik hiervan tijdens het tweede en derde trimester de foetale placenta doorbloeding verstoren en foetale en neonatale effecten als icterus, verstoringen van de electrolytenbalans en trombocytopenie veroorzaken.
Hydrochloorthiazide mag niet gebruikt worden bij zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie vanwege het risico op een verminderd plasmavolume en placenta hypoperfusie, zonder een positief effect op het verloop van de ziekte.
Hydrochloorthiazide mag niet gebruikt worden voor essentiele hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in de zelden voorkomende gevallen waarbij geen andere behandeling gebruikt kan worden.

Aangezien Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz hydrochloorthiazide bevat, wordt het niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. In geval van een geplande zwangerschap moet op voorhand worden overgeschakeld op een geschikte alternatieve behandeling.

<u>Borstvoeding</u>
Angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA's)

Doordat er geen informatie beschikbaar is met betrekking tot het gebruik van Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz tijdens het geven van borstvoeding wordt Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz afgeraden. Tijdens de borstvoeding hebben alternatieve behandelingen met een beter vastgesteld veiligheidsprofiel de voorkeur, in het bijzonder tijdens het geven van borstvoeding aan pasgeborenen en prematuren.

Het is niet bekend of irbesartan of zijn metabolieten bij de mens in de moedermelk worden uitgescheiden.
De beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij ratten wijzen op excretie van irbesartan of zijn metabolieten in de melk (zie rubriek 5.3).

Hydrochloorthiazide
Hydrochloorthiazide wordt bij de mens in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Thiaziden in hoge doses die een intense diurese veroorzaken, kunnen de melkproductie remmen. Het gebruik van Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz tijdens de periode van borstvoeding wordt niet aanbevolen. Als Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz wordt gebruikt tijdens de periode van borstvoeding, moeten de doses zo laag mogelijk worden gehouden.

Vruchtbaarheid
Irbesartan had geen effect op de vruchtbaarheid bij behandelde ratten en hun nageslacht tot de doseringen die de eerste tekenen van toxiciteit bij de ouders veroorzaakten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Op basis van de farmacodynamische eigenschappen, is het onwaarschijnlijk dat Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz een invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines, dient men er rekening mee te houden dat er soms duizeligheid of vermoeidheid kan optreden tijdens de behandeling van hypertensie.

4.8 Bijwerkingen

Combinatie van irbesartan/hydrochloorthiazide:
29,5% van de 898 patiënten met hypertensie die verschillende doseringen van irbesartan/hydrochloorthiazide (spreiding: 37,5 mg/6,25 mg tot 300 mg/25 mg) kregen in placebogecontroleerde studies, vertoonde bijwerkingen. De frequentste bijwerkingen waren duizeligheid (5,6%), vermoeidheid (4,9%), nausea/braken (1,8%) en abnormale urinelozing (1,4%). Bovendien werd in de studies vaak een stijging van het serumureum (2,3%), het creatinekinase (1,7%) en het serumcreatinine (1,1%) waargenomen.

Tabel 1 geeft de bijwerkingen die werden waargenomen in spontaan gemelde gevallen en placebogecontroleerde studies.
Het voorkomen van bijwerkingen zoals hierna beschreven is omschreven volgens de volgende conventie: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 tot < 1/10); soms (≥ 1/1.000 tot

< 1/100); zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen in placebogecontroleerde studies en spontane rapporten		
Systeem-/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerking**
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	gevallen van overgevoeligheidsreacties zoals angio-oedeem, uitslag, urticaria
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	hyperkaliëmie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	duizeligheid
	Soms	orthostatische duizeligheid
	Niet bekend	hoofdpijn
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Niet bekend	tinnitus
Hartaandoeningen	Soms	syncope, hypotensie, tachycardie, oedeem
Bloedvataandoeningen	Soms	blozen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	hoest
Maag-darmstelselaandoeningen	Vaak	nausea/braken
	Soms	diarree
	Niet bekend	dyspepsie, dysgeusie
Lever- en galaandoeningen	Soms	geelzucht
	Niet bekend	hepatitis, abnormale leverfunctie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	zwelling extremiteit
	Niet bekend	gewrichtspijn, spierpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	abnormale urinelozing
	Niet bekend	verminderde nierfunctie met inbegrip van geïsoleerde gevallen van nierfalen bij risicopatiënten (zie rubriek 4.4)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	seksuele disfunctie, veranderingen van de libido
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	vermoeidheid
Onderzoeken	Vaak	stijging van de bloedspiegels van ureum, creatinine en creatinekinase
	Soms	daling van het serumkalium en -natrium

Additionele informatie over de afzonderlijke bestanddelen:
Naast de bovenvermelde bijwerkingen van het combinatieproduct kunnen ook andere bijwerkingen die eerder werden gerapporteerd met één van de individuele componenten, bijwerkingen zijn van Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz. Tabel 2 en tabel 3 tonen de bijwerkingen die werden gerapporteerd met de individuele componenten van Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz.

Tabel 2: Bijwerkingen die werden gerapporteerd bij gebruik van irbesartan alleen		
Systeem-/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerking**
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms	pijn in de borstkas
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	anafylactische reactie inclusief anafylactische shock
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	trombocytopenie, anemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	hypoglykemie
Maagdarmstelselaandoeningen	Zelden	intestinaal angio-oedeem

Tabel 3: Bijwerkingen die werden gerapporteerd bij gebruik van hydrochloorthiazide alleen		
Systeem-/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerking**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	aplastische anemie, beenmergdepressie, neutropenie/agranulocytose, hemolytische anemie, leukopenie, trombocytopenie
Psychische stoornissen	Niet bekend	depressie, slaapstoornissen
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend	vertigo, paresthesie, ijlhoofdigheid, rusteloosheid
Oogaandoeningen	Niet bekend	voorbijgaand wazig zicht, xanthopsie, choroïdale effusie, acute myopie en secundair geslotenhoekglaucoom
Hartaandoeningen	Niet bekend	hartritmestoornissen
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	posturale hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	respiratoire distress (met inbegrip van pneumonitis en longoedeem)
	Zeer zelden	'Acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)
Maag-darmstelselaandoeningen	Niet bekend	pancreatitis, anorexie, diarree, constipatie, maagirritatie, sialadenitis, verlies van eetlust
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	geelzucht (intrahepatische cholestatische icterus)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	anafylactische reacties, toxische epidermale necrolyse, necrotiserende angiitis (vasculitis, cutane vasculitis), cutane lupus erythematosusachtige reacties, heractivering van cutane lupus erythematosus, fotosensitiviteitsreacties, huiduitslag, urticaria
Skeletspierstelsel- en	Niet bekend	zwakte, spierspasme

bindweefselaandoeningen		
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	interstitiële nefritis, nierdisfunctie
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Niet bekend	niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend	koorts
Onderzoeken	Niet bekend	elektrolytenstoornissen (waaronder hypokaliëmie en hyponatriëmie, zie rubriek 4.4), hyperurikemie, glucosurie, hyperglykemie, stijging van cholesterol en triglyceriden

* Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

De dosis-afhankelijke bijwerkingen van hydrochloorthiazide (met name elektrolytverstoringen) kunnen toenemen bij toenemende hoeveelheid hydrochloorthiazide.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van een overdosering met Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz. De patiënt dient nauwkeurig geobserveerd te worden en de behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. Hierbij dient rekening gehouden te worden met de tijd die verstreken is na inname en de ernst van de symptomen. Voorgestelde maatregelen omvatten het opwekken van braken en/of maagspoelen. Geactiveerde kool kan nuttig zijn bij de behandeling van overdosering. Serumelektrolyten en -creatinine dienen regelmatig gecontroleerd te worden. Als hypotensie optreedt, dient de patiënt in liggende positie te worden gebracht en dient snel zout en vocht te worden toegediend.

De meest waarschijnlijke symptomen van overdosering met irbesartan zijn naar verwachting hypotensie en tachycardie; bradycardie zou ook kunnen optreden.

Overdosering met hydrochloorthiazide wordt in verband gebracht met elektrolytdepletie (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatriëmie) en dehydratie als gevolg van excessieve diurese. De meest gebruikelijke symptomen van overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan spierspasmen tot gevolg hebben en/of de

hartritmestoornissen als gevolg van het gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde antiaritmica doen verergeren.

Irbesartan wordt niet verwijderd door hemodialyse. De mate waarin hydrochloorthiazide wordt verwijderd door hemodialyse is niet vastgesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: angiotensine-II-antagonisten en diuretica
ATC-code, C09DA04

Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz is een combinatie van een angiotensine-II-receptorantagonist, irbesartan, en een thiazidediureticum, hydrochloorthiazide. De combinatie van deze geneesmiddelen heeft een additief antihypertensief effect, waardoor de bloeddruk meer verlaagd wordt dan door elke component afzonderlijk.

Irbesartan is een potente, oraal werkzame, selectieve angiotensine-II-receptor (AT_1-subtype)-antagonist. Naar verwachting blokkeert het alle effecten van angiotensine-II die tot stand komen via de AT_1-receptor, ongeacht de oorsprong of syntheseroute van angiotensine-II. Het selectieve antagonisme van de angiotensine-II (AT_1)-receptoren leidt tot een verhoging van de plasmareninespiegels en de angiotensine-II-spiegels en in een afname van de plasma-aldosteronconcentratie. Bij de aanbevolen doseringen worden de serumkaliumspiegels bij patiënten zonder risico op elektrolytverstoringen (zie rubrieken 4.4 en 4.5), niet in belangrijke mate beïnvloed door irbesartan alleen. Irbesartan remt niet het ACE (kininase-II), een enzym dat angiotensine-II genereert en tevens bradykinine afbreekt tot onwerkzame metabolieten. Irbesartan heeft geen metabole activatie nodig om werkzaam te zijn.

Hydrochloorthiazide is een thiazidediureticum. Het mechanisme van het antihypertensieve effect van thiazidediuretica is niet volledig bekend. Thiazidediuretica beïnvloeden het renale tubulaire mechanisme van de reabsorptie van elektrolyten, waardoor op een directe wijze de excretie van natrium en chloride in ongeveer gelijke hoeveelheden wordt verhoogd. Het diuretisch effect van hydrochloorthiazide vermindert het plasmavolume. Het verhoogt de plasmarenine-activiteit en de aldosteronsecretie, met als gevolg een toename van het kalium- en bicarbonaatverlies in de urine en een afname van het serumkalium. Waarschijnlijk door blokkade van het renine-angiotensinealdosteronsysteem, neigt het gelijktijdig gebruik van irbesartan het kaliumverlies veroorzaakt door deze diuretica, tegen te gaan. Bij hydrochloorthiazide begint de diurese binnen 2 uur, is na ongeveer 4 uur maximaal en houdt ongeveer 6 tot 12 uur aan.

Over het therapeutisch doseringsbereik geeft de combinatie van hydrochloorthiazide en irbesartan een dosis-afhankelijke, additieve verlaging van de bloeddruk. De toevoeging

van 12,5 mg hydrochloorthiazide aan 300 mg irbesartan éénmaal daags, bij patiënten die niet adequaat behandeld konden worden met 300 mg irbesartan alleen, leidde tot een verdere, voor placebo-gecorrigeerde, verlaging van de diastolische bloeddruk tijdens de dalperiode (24 uur na inname) van 6,1 mm Hg. De combinatie van 300 mg irbesartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide resulteerde in algehele voor placebo-gecorrigeerde afnames van de systolische/diastolische bloeddrukken tot 13,6/11,5 mm Hg.

Beperkte gegevens (7 van de 22 patiënten) geven aan dat patiënten die niet adequaat behandeld worden door de 300 mg/12,5 mg combinatie kunnen reageren wanneer de dosis wordt verhoogd naar 300 mg/25 mg. Bij die patiënten werd een toename van het bloeddrukverlagende effect waargenomen zowel op de systolische bloeddruk (SBD) als op de diastolische bloeddruk (DBD) (met respectievelijk 13,3 en 8,3 mm Hg).

Bij patiënten met een lichte tot matige hypertensie, resulteerde éénmaal daagse dosering met 150 mg irbesartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide in gemiddelde, voor placebo-gecorrigeerde, systolische/diastolische bloeddrukdalingen tijdens de dalperiode (24 uur na inname) van 12,9/6,9 mm Hg. Maximale effecten traden na 3-6 uur op. Tijdens ambulatoire bloeddrukmeting gaf éénmaal daagse toediening van de combinatie van 150 mg irbesartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide een consistente bloeddrukdaling gedurende 24 uur, met gemiddelde 24-uurs, voor placebogecorrigeerde, systolische/diastolische verlagingen van 15,8/10,0 mm Hg. Tijdens ambulatoire bloedrukmeting waren de dal-tot-piek effecten van de irbesartan/hydrochloorthiazide combinatie 150 mg/12,5 mg 100%. Bij meting met een manchet tijdens het bezoek waren de dal-tot-piek effecten voor de irbesartan/hydrochloorthiazide combinatie 150 mg/12,5 mg 68% en voor de irbesartan/hydrochloorthiazide combinatie 300 mg/12,5 mg 76%. Deze 24-uurs effecten werden gezien zonder excessieve bloeddrukdalingen tijdens de piek-periode en zijn consistent met een veilige en effectieve bloeddrukverlaging gedurende het eenmaal daagse doseringsinterval.

Bij patiënten die niet adequaat behandeld konden worden met 25 mg hydrochloorthiazide alleen, resulteerde toevoeging van irbesartan in een extra gemiddelde, voor placebo-gecorrigeerde, verlaging van de systolische/diastolische bloeddruk met 11,1/7,2 mm Hg.

Het bloeddrukverlagend effect van irbesartan in combinatie met hydrochloorthiazide is meetbaar na de eerste dosis en duidelijk aanwezig binnen 1-2 weken; een maximaal effect treedt na 6-8 weken op. Tijdens lange termijn vervolgonderzoeken bleef irbesartan/hydrochloorthiazide meer dan één jaar werkzaam. Hoewel dit niet specifiek onderzocht is met de combinatie irbesartan/hydrochloorthiazide, werd ‘re-bound’-hypertensie niet gezien bij irbesartan of bij hydrochloorthiazide.

Het effect van de combinatie irbesartan en hydrochloorthiazide op morbiditeit en mortaliteit is niet onderzocht. Epidemiologische onderzoeken hebben aangetoond dat lange termijn behandeling met hydrochloorthiazide het risico op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit vermindert.

De werkzaamheid van de combinatie irbesartan/hydrochloorthiazide wordt niet beïnvloed door leeftijd of geslacht. Zoals ook het geval is met andere geneesmiddelen die aangrijpen op het renine-anginotensine systeem hebben negroïde hypertensiepatiënten een merkbaar lagere respons op een monotherapie irbesartan. Bij gelijktijdige toediening van irbesartan met een lage dosering hydrochloorthiazide (b.v. 12,5 mg per dag) benadert het antihypertensieve effect bij negroïde patiënten dat bij niet- negroïde patiënten.

De effectiviteit en veiligheid van de combinatie irbesartan/hydrochloorthiazide als initiële therapie voor ernstige hypertensie (gedefiniëerd als SeDBP ≥ 110 mmHg) is geëvalueerd in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, actief-gecontroleerd, 8-weeks, parallel-arm onderzoek. 697 patiënten werden in totaal gerandomiseerd in een 2:1 ratio naar een behandeling met irbesartan/hydrochloorthiazide 150 mg/12,5 mg of met irbesartan 150 mg. Vervolgens werd de dosering opgehoogd na 1 week (voordat de reactie op de lagere dosering werd geëvalueerd) naar respectievelijk irbesartan/hydrochloorthiazide 300 mg/25 mg en irbesartan 300 mg.

Het onderzoek omvatte 58% mannen. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 52,5 jaar, waarvan 13% ≥ 65 jaar oud waren en slechts 2% ≥ 75 jaar oud. Twaalf procent (12%) van de patiënten had diabetes, 34% had hyperlipidemie en de meest voorkomende cardiovasculaire aandoening in de groep was stabiele angina pectoris (3,5% van de patiënten).

Het primaire doel van dit onderzoek was om te vergelijken hoeveel patiënten een gecontroleerde SeDBP (SeBDP < 90 mmHg) hadden na behandeling op week 5. Zevenenveertig procent (47,2%) van de patiënten met de combinatie bereikte een dal SeDBP < 90 mmHg vergeleken met 33,2% van de patiënten op irbesartan alleen ($p = 0,0005$). Bij aanvang was de gemiddelde bloeddruk ongeveer 172/113 mmHg in beide groepen en de afname van de SeSBP/SeDBP na vijf weken was 30,8/24,0 mmHg en 21,1/19,3 mmHg voor respectievelijk irbesartan/hydrochloorthiazide en irbesartan ($p < 0,0001$).

Incidentie en type van de bijwerkingen gemeld bij patiënten behandeld met deze combinatie waren vergelijkbaar met het bijwerkingenprofiel voor patiënten behandeld met de monotherapie. Gedurende de 8-weken durende behandelingsperiode werden in geen van beide groepen gevallen van syncope gemeld. 0,6% en 0% patiënten had als bijwerking hypotensie en 2,8% en 3,1% de bijwerking duizeligheid, in respectievelijk de combinatie- en de monotherapiegroep.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)
Het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorblokker werd bestudeerd in twee grootschalige gerandomiseerde, gecontroleerde studies (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).
ONTARGET werd uitgevoerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoening, of type 2 diabetes mellitus met daarmee gepaard gaande

eindorgaanbeschadiging. VA NEPHRON-D werd uitgevoerd bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en diabetische nefropathie.
Deze studies hebben geen significant gunstig effect aangetoond op de renale en/of cardiovasculaire uitkomsten en mortaliteit. Er werd daarentegen een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierschade en/of hypotensie waargenomen in vergelijking met monotherapie. Gezien hun vergelijkbare farmacodynamische eigenschappen, zijn de resultaten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers.
ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers mogen derhalve niet gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die werd ontworpen om het nut te bestuderen van de toevoeging van aliskiren aan een standaardtherapie met een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorblokker bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en chronische nieraandoening en/of, cardiovasculaire aandoening. De studie werd voortijdig beëindigd als gevolg van een verhoogd risico op nadelige uitkomsten. Er was numeriek een grotere incidentie van cardiovasculair overlijden en beroerte in de groep met aliskiren dan in de groep met placebo, en bijwerkingen en ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en nierdisfunctie) werden vaker gemeld in de groep met aliskiren dan in de groep met placebo.

Niet-melanome huidkanker
Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ (≥50 000 mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik (~25 000 mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~100 000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide en irbesartan heeft geen effect op de farmacokinetiek van de afzonderlijke middelen.

Irbesartan en hydrochloorthiazide zijn oraal actieve middelen en behoeven geen biotransformatie om werkzaam te worden. Na orale toediening van de irbesartan/hydrochloorthiazide combinatie is de absolute orale biologische beschikbaarheid van irbesartan 60-80% en van hydrochloorthiazide 50-80%. Voedsel had geen invloed op de biologische beschikbaarheid van de irbesartan/hydrochloorthiazide

combinatie. Na orale toediening treden de maximale plasmaconcentraties van irbesartan na 1,5-2 uur op en die van hydrochloorthiazide na 1-2,5 uur.

De plasma-eiwitbinding van irbesartan is ongeveer 96%, met verwaarloosbare binding aan cellulaire bloedcomponenten. Het verdelingsvolume van irbesartan is 53-93 liter. De plasma-eiwitbinding van hydrochloorthiazide bedraagt 68% en het schijnbaar verdelingsvolume is 0,83-1,14 l/kg.

Irbesartan vertoont lineaire en dosisafhankelijke farmacokinetiek over het doseringsbereik van 10 tot 600 mg. Er werd een minder dan proportionele verhoging gezien van de absorptie na inname van doses groter dan 600 mg; het mechanisme hierachter is niet bekend. De totale lichaamsklaring en de klaring door de nier bedragen respectievelijk 157-176 en 3,0-3,5 ml/min. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van irbesartan bedraagt 11-15 uur. 'Steady state'-plasmaconcentraties worden bereikt binnen drie dagen na aanvang van het éénmaal-daagse doseringsschema. Een beperkte cumulatie van irbesartan (< 20%) in het plasma wordt gezien na herhaalde éénmaal-daagse toediening. In een studie werden bij vrouwelijke hypertensiepatiënten iets hogere irbesartanplasmaconcentraties gezien. Echter, de halfwaardetijd en cumulatie van irbesartan bleven ongewijzigd. Vrouwen behoeven geen dosisaanpassing. De AUC- en C_{max}-waarden van irbesartan waren in oudere personen (≥ 65 jaar) iets hoger dan in jonge personen (18-40 jaar). Echter, de terminale halfwaardetijd was niet belangrijk gewijzigd. Ouderen behoeven geen dosisaanpassing. De gemiddelde plasmahalfwaardetijd van hydrochloorthiazide varieert van 5-15 uur.

Na orale en intraveneuze toediening van ^{14}C-irbesartan, kan 80-85% van de in plasma circulerende radioactiviteit aan onveranderd irbesartan worden toegeschreven. Irbesartan wordt in de lever omgezet door glucuronideconjugatie en oxidatie. De belangrijkste circulerende metaboliet is irbesartanglucuronide (ongeveer 6%). Onderzoeken *in vitro* tonen aan dat irbesartan voornamelijk geoxideerd wordt door het cytochroom P450-enzym CYP2C9; het iso-enzym CYP3A4 heeft een verwaarloosbaar effect. Irbesartan en zijn metabolieten worden zowel via de gal als via de nieren uitgescheiden. Zowel na orale als na intraveneuze toediening van ^{14}C-irbesartan wordt ca. 20% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine en de rest in de feces. Minder dan 2% van de dosis wordt in de urine uitgescheiden als onveranderd irbesartan. Hydrochloorthiazide wordt niet gemetaboliseerd maar wordt snel door de nieren uitgescheiden. Minstens 61% van de orale dosis wordt binnen 24 uur onveranderd uitgescheiden. Hydrochloorthiazide passeert wel de placenta maar niet de bloedhersenbarrière en wordt uitgescheiden in de moedermelk.

<u>Verminderde nierfunctie</u>
Bij patiënten met een verminderde nierfunctie of bij hemodialysepatiënten zijn de farmacokinetische parameters van irbesartan niet belangrijk gewijzigd. Irbesartan wordt niet door hemodialyse verwijderd. Bij patiënten met een creatinineklaring < 20 ml/min, is gemeld dat de eliminatiehalfwaardetijd van hydrochloorthiazide toeneemt tot 21 uur.

<u>Verminderde leverfunctie</u>

Bij patiënten met lichte tot matige cirrose zijn de farmacokinetische parameters van irbesartan niet belangrijk gewijzigd. Er zijn geen onderzoeken verricht bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Irbesartan/hydrochloorthiazide
In onderzoeken die tot 6 maanden duurden werd de mogelijke toxiciteit van de combinatie irbesartan/hydrochloorthiazide na orale toediening onderzocht bij ratten en makaken. Er werden geen toxicologische bevindingen gedaan die relevant zijn voor het therapeutisch gebruik bij de mens.

De volgende veranderingen, gevonden bij ratten en makaken die de combinatie irbesartan/hydrochloorthiazide in hoeveelheden van 10/10 en 90/90 mg/kg/dag kregen, werden ook gezien met elk van de afzonderlijke geneesmiddelen en/of waren secundair aan de bloeddrukverlagingen (er werden geen significante toxicologische interacties waargenomen):

- veranderingen van de nier, gekarakteriseerd door een geringe toename van het serumureum en serumcreatinine, en hyperplasie/hypertrofie van het juxtaglomerulaire apparaat, die een direct gevolg zijn van de interactie van irbesartan met het renine-angiotensinesysteem;
- geringe afnames van erythrocytparameters (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet);
- maagverkleuring, ulcera en focale necrose van de maagmucosa werden gezien bij enkele ratten in een 6 maanden toxiciteitsstudie met irbesartan 90 mg/kg/dag, hydrochloorthiazide 90 mg/kg/dag en irbesartan/hydrochloorthiazide 10/10 mg/kg/dag. Deze lesies werden niet gezien bij makaken;
- verlagingen van het serumkalium als gevolg van hydrochloorthiazide die gedeeltelijk werden voorkomen wanneer hydrochloorthiazide in combinatie met irbesartan werd gegeven.

De meeste van bovengenoemde effecten blijken het gevolg te zijn van de farmacologische werking van irbesartan (blokkade van de door angiotensine-II-geïnduceerde remming van de reninevrijzetting, met stimulering van de renineproducerende cellen) en treden ook op met ACE-remmers. Deze bevindingen blijken geen relevantie te bezitten voor het gebruik van therapeutische doseringen irbesartan/hydrochloorthiazide bij de mens.

Er zijn geen teratogene effecten gezien bij ratten die een combinatie kregen van irbesartan en hydrochloorthiazide in doseringen die bij de moeder toxische effecten veroorzaakten. Het effect van de irbesartan/hydrochloorthiazide combinatie op de vruchtbaarheid is niet bij dieren onderzocht, aangezien er geen bewijs is van bijwerkingen op de vruchtbaarheid bij dieren en mensen na toediening van zowel irbesartan als hydrochloorthiazide tijdens monotherapie. Daarentegen had een andere angiotensine-II- antagonist tijdens monotherapie wel een nadelige invloed op vruchtbaarheidsparameters bij dieronderzoek. Deze bevindingen werden ook gedaan

wanneer deze andere angiotensine-II-antagonist in lagere doseringen werd gecombineerd met hydrochloorthiazide.

Bij gebruik van de combinatie irbesartan/hydrochloorthiazide is er geen bewijs gevonden van mutageniciteit of clastogeniciteit. De potentiële carcinogeniteit van de combinatie van irbesartan en hydrochloorthiazide is niet bij dieren onderzocht.

Irbesartan
Er is geen bewijs gevonden voor abnormale systemische of doelorgaantoxiciteit bij klinisch relevante doseringen. In niet-klinisch veiligheidsonderzoek veroorzaakten hoge doses irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag in ratten en ≥ 100 mg/kg/dag in makaken) een vermindering van rode bloedcelparameters (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet). Bij zeer hoge doses (≥ 500 mg/kg/dag) veroorzaakte irbesartan bij ratten en makaken degeneratieve veranderingen in de nieren (zoals interstitiële nefritis, tubulaire distentie, basofiele tubuli, verhoogde ureum- en creatinineplasmaconcentraties); deze worden verondersteld secundair te zijn aan het hypotensieve effect van het geneesmiddel, hetgeen leidde tot een verminderde nierperfusie. Bovendien induceerde irbesartan hyperplasie/hypertrofie van de juxtaglomerulaire cellen (bij ratten bij doses ≥ 90 mg/kg/dag, bij makaken bij doses ≥ 10 mg/kg/dag). Al deze veranderingen worden verondersteld te worden veroorzaakt door het farmacologisch effect van irbesartan. Bij therapeutische doseringen van irbesartan bij mensen lijkt de hyperplasie/hypertrofie van de juxtaglomerulaire cellen geen enkele betekenis te hebben.

Er is geen bewijs gevonden voor mutageniciteit, clastogeniciteit of carcinogeniteit.

Er werd geen effect op de vruchtbaarheid en het voortplantingsvermogen waargenomen in studies bij mannelijke en vrouwelijke ratten, zelfs na orale toediening van doses irbesartan die toxisch waren voor het moederdier (van 50 tot 650 mg/kg/dag), waaronder sterfte met de hoogste dosering. Er werden geen significante effecten op het aantal corpora lutea, implantaten of levende foetussen waargenomen. Irbesartan had geen invloed op de overleving, de ontwikkeling of de voortplanting van de jongen. In dierstudies werd aangetoond dat radioactief gemerkt irbesartan wordt gedecteerd bij de foetussen van ratten en konijnen. Irbesartan wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten.

Dieronderzoeken met irbesartan lieten voorbijgaande toxische effecten (vergrote nierbekkenholte, hydro-ureter of subcutaan oedeem) zien bij ratfoetussen, welke verdwenen na de geboorte. Bij konijnen werd abortus of vroege resorptie gezien bij doseringen die bij het moederdier belangrijke toxiciteit, waaronder de dood, veroorzaakten. Er werden geen teratogene effecten gezien bij ratten en konijnen.

Hydrochloorthiazide
Twijfelachtig bewijs voor genotoxische of carcinogene effecten werd gevonden in sommige experimentele modellen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Croscarmellose natrium
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Hypromellose 3 mPas
Gesiliceerd microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:
Hypromellose 6 mPas
Hydroxypropylcellulose
Macrogol 6000
Lactosemonohydraat
Titaniumdioxide (E 171)
IJzeroxide (zwart en rood) (E 172)
Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

PVC/PVDC/ALU blisterverpakkingen:
2 jaar

HDPE flessen en ALU/ALU blisterverpakkingen:
3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

PVC/PVDC/ALU blisterverpakkingen:
Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

HDPE flessen en ALU/ALU blisterverpakkingen:
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in PVC/PVDC/ALU of ALU/ALU blisterverpakkingen en vervat in een kartonnen doos of in een HDPE fles met een PP schroefdop met silicagel droogmiddel.

Verpakkingsgroottes:
PVC/PVDC/ALU blisterverpakkingen:
7, 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 100 filmomhulde tabletten.

ALU/ALU blisterverpakkingen:
7, 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 100 filmomhulde tabletten.

HDPE flessen:
100, 250 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz 300/25 mg filmomhulde tabletten (PVC/PVDC/Al blisterverpakkingen): BE356745
Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz 300/25 mg filmomhulde tabletten (Al/Al blisterverpakkingen): BE356754
Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz 300/25 mg filmomhulde tabletten (HDPE flessen): BE356763

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 december 2009
Datum van laatste verlenging: 11 augustus 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2026
Goedkeuringsdatum FAGG: 08/2026