

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz 300/12,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg irbesartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 19,5 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Abrikooskleurige, ovale, biconvexe filmomhulde tablet, aan één kant bedrukt met 300H.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Deze vaste dosiscombinatie is geïndiceerd bij volwassen patiënten van wie de bloeddruk niet goed onder controle is met irbesartan of hydrochloorthiazide alleen (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz kan eenmaal per dag worden ingenomen met of zonder voedsel.

Aanpassing van de dosering met de individuele componenten (d.w.z. irbesartan en hydrochloorthiazide) kan worden aanbevolen.

Indien klinisch geïndiceerd, kan worden overwogen om direct over te schakelen van een monotherapie op vaste dosiscombinaties.

- 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 eenmaal per dag worden niet aanbevolen. Zo nodig, kan Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz worden toegediend met een ander bloeddrukverlagend geneesmiddel (zie rubriek 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Gezien de hydrochloorthiazidecomponent wordt Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige disfunctie van de nieren (creatinineklaring < 30 ml/min). In die populatie genieten lisdiuretica de voorkeur boven thiaziden.

Een aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk bij patiënten met nierinsufficiëntie met een renale creatinineklaring \geq 30 ml/min (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Leverinsufficiëntie

Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz is niet geïndiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van thiaziden bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Een aanpassing van de dosis van Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz is niet nodig bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Ouderen

Een aanpassing van de dosis van Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz is niet nodig bij ouderen.

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 of een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of andere van sulfonamide afgeleide stoffen (hydrochloorthiazide is een van sulfonamide afgeleide stof)
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min)
- Refractaire hypokaliëmie, hypercalciëmie
- Ernstige leverinsufficiëntie, 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

Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz werd zelden in verband gebracht met symptomatische hypotensie bij hypertensieve patiënten zonder andere risicofactoren van hypotensie.

Symptomatische hypotensie is te verwachten bij patiënten die in volume- en/of

natriumdepletie zijn als gevolg van een stevige behandeling met diuretica, een zoutarm dieet, diarree of braken. Dergelijke condities moeten worden gecorrigeerd voordat een behandeling met Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz wordt gestart.

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 niet is gedocumenteerd met Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz, moet een soortgelijk effect worden geanticipeerd.

Nierinsufficiëntie en niertransplantatie

Als Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz wordt gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie, wordt een periodieke monitoring van de serumspiegels van kalium, creatinine en urinezuur aanbevolen. Er is geen ervaring met toediening van Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz bij patiënten bij wie recentelijk een niertransplantatie is uitgevoerd.

Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Door thiazidediuretica veroorzaakte azotemie kan optreden bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Een aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk bij patiënten met nierinsufficiëntie bij wie de creatinineklaring \geq 30 ml/min is. Maar bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring \geq 30 ml/min maar < 60 ml/min) is voorzichtigheid geboden bij toediening van deze vaste dosiscombinatie.

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.

Leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van thiaziden bij patiënten met een verminderde leverfunctie of een progressieve leverziekte, aangezien lichte afwijkingen van de vocht- en elektrolytenhuishouding een hepatisch coma kunnen bespoedigen. Er is geen klinische ervaring met Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Zoals met andere vasodilatoren is bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten met een aorta- of mitralisklepstenose of een obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met een primair hyperaldosteronisme zullen doorgaans niet reageren op antihypertensiva die werken via remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Daarom wordt het gebruik van Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz niet aanbevolen.

Metabole en endocriene effecten

Een behandeling met thiaziden kan de glucosetolerantie verstoren. Een latente diabetes mellitus kan manifest worden tijdens behandeling met thiaziden.

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).

Een stijging van de cholesterol- en triglyceridenspiegels werd gezien bij behandeling met thiazidediuretica, maar met de dosis van 12,5 mg hydrochloorthiazide, werden minimale of geen effecten gemeld.

Bij bepaalde patiënten die een behandeling met thiaziden krijgen, kan hyperurikemie optreden of kan manifeste jicht worden uitgelokt.

Elektrolytenstoornis

Zoals bij alle patiënten die een behandeling met diuretica krijgen, moeten de serumelektrolyten met gepaste tussentijden regelmatig worden gecontroleerd.

Thiaziden, met inbegrip van hydrochloorthiazide, kunnen een verstoring van de vocht- en elektrolytenhuishouding veroorzaken (hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose). Waarschuwingstekenen van een verstoorde vocht- en elektrolytenhuishouding zijn droge mond, dorst, zwakte, lethargie, sufheid, rusteloosheid, spierpijn of -krampen, vermoeide spieren, hypotensie, oligurie, tachycardie en maag-darmstoornissen zoals nausea en braken.

Hoewel er hypokaliëmie kan optreden bij gebruik van thiazidediuretica, kan een concomitante behandeling met irbesartan de door diuretica veroorzaakte hypokaliëmie verminderen. Het risico op hypokaliëmie is het hoogst bij patiënten met levercirrose, bij patiënten met een stevige diurese, bij patiënten die onvoldoende elektrolyten per os innemen, en bij patiënten die een concomitante behandeling krijgen met corticosteroiden of ACTH.

Omgekeerd kan gezien de irbesartancomponent van Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz hyperkaliëmie optreden, vooral in geval van nierinsufficiëntie en/of hartfalen en diabetes mellitus. Een adequate monitoring van het serumkalium bij risicopatiënten wordt aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumhoudende vervangingszouten samen met Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz (zie rubriek 4.5).

Er zijn geen aanwijzingen dat irbesartan de door diuretica veroorzaakte hyponatriëmie vermindert of voorkomt. Chloridetekort is doorgaans licht en vergt gewoonlijk geen behandeling.

Thiaziden kunnen de calciumexcretie via de urine verminderen en een intermitterende en lichte stijging van het serumcalcium veroorzaken zonder bekende stoornissen van het calciummetabolisme. Een uitgesproken hypercalciëmie kan getuigen van een occulte hyperparathyroïdie. Thiaziden moeten worden stopgezet voor uitvoering van schildklierfunctietests.

Thiaziden verhogen de excretie van magnesium in de urine, wat kan leiden tot 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).

Dopingtest

Het bestanddeel hydrochloorthiazide van dit geneesmiddel kan een positieve uitkomst geven bij een dopingtest.

Algemeen

Bij patiënten bij wie de vaattonus en de nierfunctie vooral afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bv. patiënten met ernstig congestief hartfalen of een onderliggende nierziekte zoals een nierarteriestenose), kan een behandeling met ACE-remmers of angiotensine-II-receptorantagonisten, die invloed uitoefenen op dat systeem, acute hypotensie, azotemie, oligurie en zelden acute nierinsufficiëntie veroorzaken (zie rubriek 4.5). Net zoals met andere antihypertensiva kan een te sterke daling van de bloeddruk bij patiënten met ischemisch hartlijden of ischemisch cerebrovasculair lijden een myocardinfarct of CVA veroorzaken.

Overgevoelighedsreacties op hydrochloorthiazide kunnen optreden bij patiënten met of zonder voorgeschiedenis van allergie of bronchiaal astma, maar treden vaker op bij patiënten met een dergelijke voorgeschiedenis.

Een exacerbatie of activering van systemische lupus erythematosus werd gemeld bij gebruik van thiazidediuretica.

Er zijn gevallen van fotosensibilisatiereacties met thiazidediuretica gemeld (zie rubriek 4.8).

Als er een fotosensibilisatiereactie optreedt tijdens de behandeling, wordt aanbevolen de behandeling stop te zetten. Als het diureticum opnieuw moet worden toegediend, wordt aanbevolen de zones te beschermen die aan de zon of kunstmatig UVA worden blootgesteld.

Zwangerschap

Angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRA's) mogen niet worden gestart tijdens de zwangerschap. Tenzij het essentieel wordt geacht om de behandeling met AIIRA's voort te zetten, moet bij patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgeschakeld naar alternatieve antihypertensieve behandelingen waarvan de veiligheid bij gebruik in de zwangerschap bewezen is. Als een zwangerschap wordt gediagnosticeerd, moet de

behandeling met AIIRA's onmiddellijk worden stopgezet en moet, indien nodig, een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Speciale waarschuwingen betreffende de hulpstoffen

Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz bevat lactose en natrium.

Patiënten met zeldzame hereditaire problemen van galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

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. Hydrochloorthiazide is een sulfonamide. Tot nog toe werden er echter maar enkele 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

Het bloeddrukverlagende effect van Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz kan toenemen bij concomitant gebruik van andere antihypertensiva. Irbesartan en hydrochloorthiazide (in doseringen tot 300 mg irbesartan/25 mg hydrochloorthiazide) werden veilig met andere antihypertensiva toegediend waaronder calciumantagonisten en bètablokkers. Een vroegere behandeling met diuretica in hoge dosering kan resulteren in volumedepletie en een risico op hypotensie bij het starten van een behandeling met irbesartan met of zonder thiazidediuretica tenzij de volumedepletie eerst wordt gecorrigeerd (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

Een reversibele stijging van de serumlithiumspiegels en toxiciteit werden gemeld bij concomitante toediening van lithium en ACE-remmers. Tot nog toe werden soortgelijke effecten zeer zelden gerapporteerd met irbesartan. Bovendien verlagen thiaziden de renale klaring van lithium zodat het risico op lithiumtoxiciteit kan stijgen met Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz. De combinatie van lithium en Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Als de combinatie noodzakelijk is, wordt een zorgvuldige monitoring van de serumlithiumspiegels aanbevolen.

Geneesmiddelen die invloed hebben op kalium

Het kaliumverlagende effect van hydrochloorthiazide wordt afgezwakt door het kaliumsparende effect van irbesartan. Maar dat effect van hydrochloorthiazide op het serumkalium zal allicht worden gepotentieerd door andere geneesmiddelen die kaliumverlies en hypokaliëmie kunnen veroorzaken (bv. andere kaliuretische diuretica, laxemiddelen, amfotericine, carbenoxolon, natriumpenicilline G). Omgekeerd kan gezien de ervaring met het gebruik van andere geneesmiddelen die het renine-angiotensinesysteem blokkeren, concomitant gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangingsmiddelen die kalium bevatten, of andere geneesmiddelen die de serumkaliumspiegel kunnen verhogen (bv. natriumheparine), leiden tot een stijging van het serumkalium. Een adequate monitoring van het serumkalium bij risicopatiënten wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die beïnvloed worden door stoornissen van het serumkalium

Periodieke monitoring van het serumkalium wordt aanbevolen als Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz wordt toegediend met geneesmiddelen die worden beïnvloed door stoornissen van het serumkalium (bv. digitalisglycosiden, antiaritmica).

Niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen

Als angiotensine-II-receptorantagonisten tegelijk met niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen worden toegediend (d.w.z. selectieve COX-2-remmers, acetylsalicylzuur (> 3 g/dag) en niet-selectieve NSAID's), kan een attenuatie van het bloeddrukverlagende effect optreden.

Zoals met ACE-remmers kan concomitant gebruik van angiotensine-II-receptorantagonisten en NSAID's leiden tot een hoger risico op verergering van de nierfunctie met inbegrip van mogelijk acuut nierfalen en een stijging van het serumkalium, vooral bij patiënten die vooraf al aan slechte nierfunctie hadden. De combinatie moet met voorzichtigheid worden toegediend, vooral bij bejaarden. De patiënten moeten goed worden gehydrateerd en er moet worden overwogen om de nierfunctie te monitoren na starten van een concomitante behandeling en periodiek daarna.

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 irbesartan

In klinische studies werd de farmacokinetiek van irbesartan niet beïnvloed door hydrochloorthiazide. Irbesartan wordt vooral gemetaboliseerd door CYP2C9 en in mindere mate door conjugatie met glucuronzuur. Er werden geen significante farmacokinetische of farmacodynamische interacties waargenomen bij gelijktijdige toediening van irbesartan en warfarine, een geneesmiddel dat wordt gemetaboliseerd door CYP2C9. De effecten van CYP2C9-inductoren zoals rifampicine op de farmacokinetiek van irbesartan werden niet onderzocht. De farmacokinetiek van digoxine veranderde niet bij gelijktijdige toediening van irbesartan.

Aanvullende informatie over interacties met hydrochloorthiazide

Bij gelijktijdige toediening kunnen de volgende geneesmiddelen interacties vertonen met thiazidediuretica:

Alcohol

Potentiëring van orthostatische hypotensie is mogelijk.

Antidiabetica (orale antidiabetica en insulines)

Een aanpassing van de dosis van het antidiabeticum kan vereist zijn (zie rubriek 4.4).

Harsen colestyramine en colestipol

De absorptie van hydrochloorthiazide vermindert in aanwezigheid van anionuitwisselingsharsen. Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz moet minstens één uur voor of vier uur na die geneesmiddelen worden ingenomen.

Corticosteroiden, ACTH

Elektrolytendepletie, vooral hypokaliëmie, kan toenemen.

Digitalisglycosiden

Door thiaziden veroorzaakte hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kan het optreden van hartritmestoornissen door digitalis in de hand werken (zie rubriek 4.4).

Niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen

De toediening van een niet-steroïdaal ontstekingsremmend middel kan de diuretische, natriuretische en antihypertensieve effecten van thiazidediuretica bij sommige patiënten verminderen.

Pressoramines (zoals noradrenaline)

Het effect van pressoramines kan verminderen, maar niet voldoende om hun gebruik uit te sluiten.

Niet-depolariserende skeletspierrelaxantia (zoals tubocurarine)

Het effect van niet-depolariserende skeletspierrelaxantia kan door hydrochloorthiazide worden gepotentieerd.

Geneesmiddelen tegen jicht

Een aanpassing van de dosis van geneesmiddelen tegen jicht kan noodzakelijk zijn omdat hydrochloorthiazide het serumurinezuurgehalte kan verhogen. Een verhoging van de dosis

van probenecide of sulfinpyrazon kan noodzakelijk zijn. Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.

Calciumzouten

Thiazidediuretica kunnen de serumcalciumspiegels verhogen door een verminderde excretie. Als calciumsupplementen of calciumsparende geneesmiddelen (bv. Vitamine-D-therapie) moeten worden voorgeschreven, moeten de serumcalciumspiegels worden gevolgd en moet de dosis van calcium dienovereenkomstig 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.

Overige interacties

Het glykemieverhogende effect van bètablokkers en diazoxide kan worden versterkt door thiaziden. Anticholinergica (bv. atropine, biperiden) kunnen de biologische beschikbaarheid van thiazidediuretica verhogen door de gastro-intestinale motiliteit en de snelheid van maaglediging te verminderen. Thiaziden kunnen het risico op bijwerkingen van amantadine verhogen. Thiaziden kunnen de renale excretie van cytostatica (bv. cyclofosfamide, methotrexaat) verminderen en hun beenmergonderdrukkende effecten potentiëren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA's):

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

De epidemiologische bewijzen betreffende het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap zijn niet overtuigend. Een kleine toename van het risico kan evenwel niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRA's), kunnen er soortgelijke risico's zijn met die klasse van geneesmiddelen. Tenzij het nodig is dat de behandeling met AIIRA's wordt voortgezet, moet bij patiënten die een zwangerschap overwegen, worden overgeschakeld naar alternatieve hypertensiebehandelingen waarvan de veiligheid bij gebruik tijdens de zwangerschap bewezen is. Als een zwangerschap wordt gediagnosticeerd, moet de behandeling met AIIRA's onmiddellijk worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden gestart indien nodig.

Blootstelling aan een behandeling met AIIRA's tijdens het tweede en het derde trimester veroorzaakt humane foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraagde verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie rubriek 5.3).

In geval van blootstelling aan AIIRA's vanaf het tweede trimester van de zwangerschap wordt een echografische controle van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Zuigelingen van moeders die AIIRA's hebben ingenomen, moeten zorgvuldig worden gevolgd op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide

Er is beperkte ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester. Dierstudies zijn onvoldoende.

Hydrochloorthiazide gaat door de placenta. Op grond van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en het derde trimester de foetoplacentaire perfusie in het gedrang brengen en foetale en neonatale effecten hebben zoals icterus, stoornissen van de elektrolytenhuishouding en trombopenie. Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt bij zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie gezien het risico van een daling van het plasmavolume en placentaire hypoperfusie zonder gunstig effect op het verloop van de ziekte. Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt bij essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen behalve in zeldzame situaties als er geen andere behandeling kan worden gebruikt.

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.

Borstvoeding

Angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA's):

Aangezien er geen informatie is over het gebruik van Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz tijdens de periode van borstvoeding, wordt Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz niet aanbevolen en is een andere behandeling waarvan het veiligheidsprofiel tijdens de periode van borstvoeding bewezen is, te verkiezen, vooral bij het zogen van een pasgeborene of premature zuigeling.

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 in kleine hoeveelheden uitgescheiden in humane moedermelk. Thiaziden in hoge dosering 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

Gezien zijn farmacodynamische eigenschappen is het weinig waarschijnlijk dat Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines moet er rekening mee worden gehouden dat af en toe duizeligheid en vermoeidheid kunnen optreden tijdens 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.

De frequentie van de hieronder opgesomde bijwerkingen wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie:

Zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst.

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

<i>Onderzoeken</i>	Vaak	stijging van de bloedspiegels van ureum, creatinine en creatinekinase
	Soms	daling van het serumkalium en -natrium

Aanvullende informatie over de afzonderlijke componenten:

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
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Soms	pijn in de borstkas
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Niet bekend	anafylactische reactie inclusief anafylactische shock
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Niet bekend	trombocytopenie, anemie
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Niet bekend	hypoglykemie
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Zelden	intestinaal angio-oedeem

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

		reacties, heractivering van cutane lupus erythematosus, fotosensitiviteitsreacties, huiduitslag, urticaria
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	Niet bekend	zwakte, spierspasme
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	Niet bekend	interstitiële nefritis, nierdisfunctie
<i>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</i>	Niet bekend	niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)*
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Niet bekend	koorts
<i>Onderzoeken</i>	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 dosisafhankelijke bijwerkingen van hydrochloorthiazide (vooral elektrolytenstoornissen) kunnen toenemen bij verhoging van de dosering van 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 over de behandeling van overdosering met Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz. De patiënt moet zorgvuldig worden gevolgd en de behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn. De behandeling hangt af van de tijd die is verlopen sinds de ingestie, en de ernst van de symptomen. Aanbevolen maatregelen zijn braken opwekken en/of maagspoeling. Actieve kool kan nuttig zijn bij de behandeling van een overdosering. De serumelektrolyten en het creatinine moeten vaak worden bepaald. Als er hypotensie optreedt, moet de patiënt in liggende houding worden gelegd en moeten snel zout en vocht worden gegeven.

De meest waarschijnlijke tekenen van overdosering van irbesartan zijn naar verwachting hypotensie en tachycardie; er kan ook bradycardie optreden.

Een overdosering van hydrochloorthiazide veroorzaakt een elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatriëmie) en uitdroging als gevolg van een excessieve diurese. De frequentste tekenen en symptomen van overdosering zijn nausea en slaperigheid. Hypokaliëmie kan resulteren in spierspasmen en/of hartritmestoornissen bij concomitant gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde antiaritmica accentueren.

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

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 stoffen heeft een additief bloeddrukverlagend effect en verlaagt de bloeddruk meer dan irbesartan of hydrochloorthiazide alleen.

Irbesartan is een krachtige, per os actieve, selectieve angiotensine-II-receptorantagonist (AT₁-subtype). Irbesartan blokkeert naar verwachting alle effecten van angiotensine-II die worden gemedieerd door de AT₁-receptor, ongeacht de bron of de wijze van synthese van angiotensine-II. Het selectieve antagonisme van de angiotensine-II (AT₁)-receptoren resulteert in een stijging van de plasmareninespiegel en de angiotensine-II-spiegel en een daling van de plasma-aldosteronconcentratie. De serumkaliumspiegels worden niet significant beïnvloed door irbesartan alleen, in de aanbevolen doseringen bij patiënten die geen risico lopen op elektrolytenstoornissen (zie rubrieken 4.4 en 4.5). Irbesartan veroorzaakt geen remming van het ACE (kininase-II), een enzym dat angiotensine-II genereert en ook bradykinine afbreekt tot inactieve metabolieten. Irbesartan vergt geen metabole activering om actief te zijn.

Hydrochloorthiazide is een thiazidediureticum. Het mechanisme van het bloeddrukverlagende effect van thiazidediuretica is niet volledig bekend. Thiaziden werken in op de renotubulaire mechanismen van elektrolytenreabsorptie en verhogen de excretie van natrium en chloride direct in ongeveer gelijke mate. De diuretische werking van hydrochloorthiazide verlaagt het plasmavolume, verhoogt de plasmarenineactiviteit, verhoogt de aldosteronsecretie waardoor het urinaire kalium- en bicarbonaatverlies toeneemt, en verlaagt het serumkalium.

Waarschijnlijk door blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem zal gelijktijdige toediening met irbesartan het kaliumverlies met die diuretica eerder omkeren. Met hydrochloorthiazide begint de diurese na 2 uur en het piekeffect wordt bereikt na ongeveer 4 uur, terwijl de werking ongeveer 6-12 uur aanhoudt.

De combinatie van hydrochloorthiazide en irbesartan veroorzaakt een dosisgebonden additieve daling van de bloeddruk binnen de therapeutische doseringen. Toevoeging van 12,5 mg hydrochloorthiazide aan 300 mg irbesartan eenmaal per dag bij patiënten die niet goed onder controle zijn met 300 mg irbesartan alleen, resulteerde in een verdere, voor de placebo gecorrigeerde daling van diastolische dalbloeddruk (24 uur na toediening) met 6,1 mmHg. De combinatie van 300 mg irbesartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide resulteerde in een daling van de systolische en de diastolische bloeddruk met 13,6/11,5 mmHg na correctie voor de placebo.

Beperkte klinische gegevens (7 van 22 patiënten) wijzen erop dat patiënten die niet onder controle zijn met de combinatie 300 mg/12,5 mg, kunnen reageren op een hogere dosering van 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).

Toediening eenmaal per dag van 150 mg irbesartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide verlaagde de systolische en diastolische dalbloeddruk (24 uur na toediening) gecorrigeerd voor de placebo met 12,9/6,9 mmHg bij patiënten met lichte tot matige hypertensie. De piekeffecten werden verkregen na 3-6 uur. Bij evaluatie door middel van ambulante bloeddrukmonitoring gaf de combinatie van 150 mg irbesartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide eenmaal per dag een consistente daling van de bloeddruk over 24 uur met een gemiddelde, voor de placebo gecorrigeerde daling van de systolische/diastolische bloeddruk over 24 uur met 15,8/10,0 mmHg. Bij meting door ambulante bloeddrukmonitoring bedroegen de dal-tot-piekeffecten van de combinatie irbesartan/hydrochloorthiazide 150 mg/12,5 mg 100%. De dal-tot-piekeffecten gemeten met een bloeddrukmanchet tijdens visites waren 68% met de combinatie irbesartan/hydrochloorthiazide 150 mg/12,5 mg en 76% met de combinatie 300 mg/12,5 mg. De 24 uren effecten werden waargenomen zonder excessieve bloeddrukdaling bij de piek en zijn consistent met een veilige en doeltreffende verlaging van de bloeddruk tijdens het hele interval bij toediening eenmaal per dag.

Bij patiënten die niet goed onder controle waren met 25 mg hydrochloorthiazide alleen, gaf de toevoeging van irbesartan een verdere gemiddelde daling van de systolische/diastolische bloeddruk gecorrigeerd voor de placebo met 11,1/7,2 mmHg.

Het bloeddrukverlagende effect van irbesartan in combinatie met hydrochloorthiazide is duidelijk na de eerste dosis en is substantieel aanwezig binnen 1-2 weken; het maximale effect wordt bereikt na 6-8 weken. In langetermijnfollow-upstudies bleef het effect van irbesartan/hydrochloorthiazide gehandhaafd gedurende meer dan één jaar. Hoewel niet specifiek onderzocht met de combinatie irbesartan/hydrochloorthiazide, werd geen reboundhypertensie gezien met irbesartan of hydrochloorthiazide.

Het effect van de combinatie van irbesartan en hydrochloorthiazide op de morbiditeit en de mortaliteit werd niet onderzocht. In epidemiologische studies werd aangetoond dat een langetermijnbehandeling met hydrochloorthiazide het risico op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit verlaagt.

Er is geen verschil in respons op de combinatie irbesartan/hydrochloorthiazide ongeacht de leeftijd of het geslacht. Net zoals met andere geneesmiddelen die invloed uitoefenen op het renine-angiotensinesysteem, zullen zwarte patiënten met hypertensie duidelijk minder goed reageren op irbesartan in monotherapie. Bij concomitante toediening van irbesartan met een lage dosering van hydrochloorthiazide (bv. 12,5 mg per dag) benadert de antihypertensieve respons bij zwarte patiënten die bij niet-zwarte patiënten.

De doeltreffendheid en de veiligheid van de combinatie irbesartan/hydrochloorthiazide als initiële therapie bij ernstige hypertensie (gedefinieerd als een DBD in zittende houding ≥ 110 mm Hg) werd geëvalueerd in een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde studie van 8 weken met parallelle groepen. In het totaal werden 697 patiënten in een 2-1-verhouding gerandomiseerd naar irbesartan/hydrochloorthiazide 150 mg/12,5 mg of irbesartan 150 mg en de dosering werd na één week (voor evaluatie van de respons op de lagere dosering) stelselmatig verhoogd naar respectievelijk irbesartan/hydrochloorthiazide 300 mg/25 mg of irbesartan 300 mg.

58% van de patiënten in de studie waren mannen. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 52,5 jaar. 13% was 65 jaar en slechts 2% was ≥ 75 jaar. Twaalf percent (12%) van de patiënten had diabetes, 34% hyperlipidemie en de frequentste cardiovasculaire conditie was stabiele angina pectoris bij 3,5% van de deelnemers.

De primaire doelstelling van de studie was een vergelijking van het percentage patiënten waarbij de DBD in zittende houding onder controle was (DBP in zittende houding < 90 mmHg) na 5 weken behandeling. Zevenenveertig percent (47,2%) van de patiënten die de combinatie kregen, bereikte een dal-DBD in zittende houding < 90 mmHg tegen 33,2% van de patiënten die irbesartan kregen ($p = 0,0005$). De gemiddelde initiële bloeddruk was ongeveer 172/113 mmHg in elke behandelingsgroep en de daling van de SBD/DBD in zittende houding na vijf weken was 30,8/24,0 mmHg met irbesartan/hydrochloorthiazide en 21,1/19,3 mmHg met irbesartan ($p < 0,0001$).

De aard en de incidentie van de bijwerkingen die werden gemeld bij patiënten die werden behandeld met de combinatie, waren vergelijkbaar met het profiel van bijwerkingen bij de patiënten die alleen irbesartan kregen. Tijdens de behandelingsperiode van 8 weken werden er geen gevallen van syncope gemeld in deze of gene behandelingsgroep. Hypotensie trad op bij respectievelijk 0,6% van de patiënten die werden behandeld met de combinatie, en bij 0% van de patiënten die irbesartan alleen kregen; de incidentie van duizeligheid was respectievelijk 2,8% en 3,1%.

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 ($\geq 50\ 000$ 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 ($\sim 25\ 000$ mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis ($\sim 100\ 000$ mg) (zie ook rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Concomitante toediening van hydrochloorthiazide en irbesartan heeft geen effect op de farmacokinetiek van een van beide geneesmiddelen.

Irbesartan en hydrochloorthiazide zijn per os actieve geneesmiddelen en vergen geen biotransformatie voor hun activiteit. Na orale toediening van de combinatie irbesartan/hydrochloorthiazide is de absolute biologische beschikbaarheid 60-80% voor irbesartan en 50-80% voor hydrochloorthiazide. Voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van de combinatie irbesartan/hydrochloorthiazide. De piekplasmaconcentraties van irbesartan worden bereikt 1,5-2 uur na orale toediening en die van hydrochloorthiazide 1-2,5 uur na toediening.

De plasma-eiwitbinding van irbesartan is ongeveer 96% met verwaarloosbare binding aan cellulaire bloedcomponenten. Het distributievolume van irbesartan is 53-93 liter. Hydrochloorthiazide is voor 68% eiwitgebonden in het plasma en zijn ogenschijnlijke distributievolume is 0,83-1,14 l/kg.

Irbesartan vertoont een lineaire en dosisafhankelijke farmacokinetiek binnen het doseringsbereik van 10 tot 600 mg. Er werd een minder dan proportionele toename van de orale absorptie waargenomen bij doseringen van meer dan 600 mg; het mechanisme daarvan is niet bekend. De totale lichaamsklaring was 157-176 ml/min en de renale klaring 3,0-5,5 ml/min. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van irbesartan is 11-15 uur. De plasmaconcentraties in evenwichtstoestand worden bereikt binnen 3 dagen na het starten van een behandeling met een toediening per dag. Beperkte accumulatie van irbesartan ($< 20\%$) wordt waargenomen in het plasma bij herhaalde toediening eenmaal per dag. In een studie werden iets hogere plasmaconcentraties van irbesartan waargenomen bij vrouwelijke patiënten met hypertensie. Er was echter geen verschil in de halfwaardetijd en de accumulatie van irbesartan. De dosis hoeft niet te worden aangepast bij vrouwelijke patiënten. De AUC en de C_{\max} van irbesartan waren ook wat hoger bij oudere proefpersonen (≥ 65 jaar) dan bij jonge proefpersonen (18-40 jaar). De terminale halfwaardetijd veranderde echter niet significant. De dosis hoeft niet te worden aangepast bij ouderen. De gemelde gemiddelde plasmahalfwaardetijd van hydrochloorthiazide ligt tussen 5-15 uur.

Na orale of intraveneuze toediening van ^{14}C irbesartan is 80-85% van de radioactiviteit in het plasma toe te schrijven aan onveranderd irbesartan. Irbesartan wordt in de lever gemetaboliseerd door conjugatie met glucuronzuur en oxidatie. De belangrijkste circulerende metaboliet is irbesartanglucuronide (ongeveer 6%). In *in-vitro* studies werd aangetoond dat irbesartan vooral wordt geoxideerd door het cytochroom P450-enzym CYP2C9; het effect van

het iso-enzym CYP3A4 is verwaarloosbaar. Irbesartan en zijn metaboliëten worden geëlimineerd via de gal en de nieren. Na orale of intraveneuze toediening van ¹⁴C-irbesartan wordt ongeveer 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 snel door de nieren geëlimineerd. Minstens 61% van de orale dosis wordt binnen 24 uur in onveranderde vorm uitgescheiden. Hydrochloorthiazide gaat door de placenta, maar niet door de bloed-hersenbarrière en wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie of hemodialysepatiënten veranderen de farmacokinetische parameters van irbesartan niet significant. Irbesartan wordt niet verwijderd door hemodialyse. Bij patiënten met een creatinineklaring < 20 ml/min steeg de eliminatiehalfwaardetijd van hydrochloorthiazide tot 21 uur.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een lichte tot matige cirrose veranderen de farmacokinetische parameters van irbesartan niet significant. Er werden geen studies uitgevoerd bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Irbesartan/hydrochloorthiazide

De potentiële toxiciteit van de combinatie irbesartan/hydrochloorthiazide na orale toediening werd geëvalueerd bij ratten en makaken in studies gaande tot 6 maanden. Er werden geen toxicologische bevindingen waargenomen die relevant waren voor humaan therapeutisch gebruik.

De volgende veranderingen die werden waargenomen bij ratten en makaken die de combinatie irbesartan/hydrochloorthiazide kregen in een dosering van 10/10 en 90/90 mg/kg/dag, werden ook gezien met één van de twee geneesmiddelen alleen en/of waren secundair aan een daling van de bloeddruk (er werden geen significante toxicologische interacties waargenomen):

- nierveranderingen, gekenmerkt door een lichte stijging van de serumspiegels van ureum en creatinine en hyperplasie/hypertrofie van het juxtaglomerulaire apparaat, die een direct gevolg zijn van de interactie van irbesartan met het renine-angiotensinesysteem;
- lichte daling van de erythrocytenparameters (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet);
- verkleuring van de maag, ulcera en focale necrose van het maagslijmvlies werden waargenomen bij enkele ratten in een toxiciteitsstudie van 6 maanden met irbesartan 90 mg/kg/dag, hydrochloorthiazide 90 mg/kg/dag en irbesartan/hydrochloorthiazide 10/10 mg/kg/dag. Die letsels werden niet waargenomen bij makaken;
- daling van het serumkalium door hydrochloorthiazide, die gedeeltelijk werd voorkomen als hydrochloorthiazide werd toegediend in combinatie met irbesartan.

De meeste bovenvermelde effecten zijn toe te schrijven aan de farmacologische activiteit van irbesartan (blokkade van de door angiotensine-II geïnduceerde remming van de renine-afgifte met stimulering van de renineproducerende cellen) en treden ook op met remmers van het angiotensineconverterende enzym. Die bevindingen blijken niet relevant te zijn bij het gebruik van therapeutische doses van irbesartan/hydrochloorthiazide bij de mens.

Er werden geen teratogene effecten gezien bij ratten die irbesartan en hydrochloorthiazide in combinatie kregen in doseringen die toxisch waren voor de moederdieren. De effecten van de combinatie irbesartan/hydrochloorthiazide op de vruchtbaarheid werden niet geëvalueerd in dierstudies, omdat er geen aanwijzingen zijn van bijwerkingen op de vruchtbaarheid bij dieren of de mens bij toediening van irbesartan of hydrochloorthiazide alleen. Maar een andere angiotensine-II-receptorantagonist had wel invloed op vruchtbaarheidsparameters in dierstudies bij toediening in monotherapie. Die bevindingen werden ook waargenomen met lagere doseringen van die angiotensine-II-receptorantagonist bij toediening in combinatie met hydrochloorthiazide.

Er waren geen aanwijzingen van mutageniciteit of clastogeniciteit met de combinatie irbesartan/hydrochloorthiazide. Het carcinogene potentieel van irbesartan en hydrochloorthiazide in combinatie werd niet onderzocht in dierstudies.

Irbesartan

Er waren geen bewijzen van abnormale systemische of doelorgaantoxiciteit bij klinisch relevante dosissen. In niet-klinische veiligheidsstudies veroorzaakten hoge doseringen van irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag bij ratten en ≥ 100 mg/kg/dag bij makaken) een daling van de parameters van de rode bloedcellen (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet). In zeer hoge doseringen (≥ 500 mg/kg/dag) veroorzaakte irbesartan degeneratieve veranderingen van de nieren (zoals interstitiële nefritis, uitzetting van de tubuli, basofiele tubuli, verhoogde plasmaconcentraties van ureum en creatinine) bij ratten en makaken. Die werden toegeschreven aan de bloeddrukverlagende effecten van het geneesmiddel met een daling van de renale perfusie als gevolg. Bovendien veroorzaakte irbesartan hyperplasie/hypertrofie van de juxtaglomerulaire cellen (bij toediening van ≥ 90 mg/kg/dag bij ratten en bij toediening van ≥ 10 mg/kg/dag bij makaken). Al die veranderingen werden toegeschreven aan de farmacologische werking van irbesartan. Bij therapeutische doseringen van irbesartan bij de mens blijkt de hyperplasie/hypertrofie van de renale juxtaglomerulaire cellen niet relevant te zijn.

Er waren geen aanwijzingen van 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.

In studies met irbesartan bij dieren werden bij rattenfoetussen voorbijgaande toxische effecten (verhoogde holtevorming van het nierbekken, hydro-ureter en subcutaan oedeem) waargenomen, die verdwenen na de geboorte. Bij konijnen werden miskraam of vroege resorptie waargenomen bij toediening van doseringen die een significante toxiciteit voor de moederdieren veroorzaakten, met inbegrip van sterfte. Er werden geen teratogene effecten waargenomen bij ratten of konijnen.

Hydrochloorthiazide

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Natriumcroscarmellose
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Hypromellose 3 mPas
Gesilicifideerde microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Hypromellose 6 mPas
Hydroxypropylcellulose
Macrogol 6000
Lactosemonohydraat
Titaandioxide (E 171)
IJzeroxide (geel 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 25 °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, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmomhulde tabletten.

ALU/ALU blisterverpakkingen:

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

HDPE fles:

100 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, Telecom Gardens, Medialaan 40, 1800 Vilvoorde

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz 300/12,5 mg filmomhulde tabletten (PVC/PVDC/Al blisterverpakkingen): BE399497

Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz 300/12,5 mg filmomhulde tabletten (Al/Al blisterverpakkingen): BE399506

Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz 300/12,5 mg filmomhulde tabletten (HDPE flessen): BE399515

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 september 2011

Datum van laatste verlenging: 11 augustus 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 11/2024

Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2025