

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tablett.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjert tablett inneholder 26,65 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Ferskenfarget, bikonveks, oval-formet med et hjerte trykt på den ene siden og tallet 2775 trykt på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon.

Denne fastdosekombinasjonen er indisert hos voksne pasienter hvor blodtrykket ikke er adekvat kontrollert med irbesartan eller hydroklortiazid alene (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kan tas en gang daglig, til eller utenom måltider.

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

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

- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg kan gis til pasienter hvor blodtrykket ikke er adekvat kontrollert med hydroklortiazid eller irbesartan 150 mg alene;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg kan gis til pasienter som ikke er tilfredsstillende kontrollert med irbesartan 300 mg eller Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg kan gis til pasienter som ikke er tilfredsstillende kontrollert med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg.

Doser høyere enn 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid en gang daglig anbefales ikke.

Om nødvendig kan Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gis sammen med et annet legemiddel mot hypertensjon (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Pga. hydroklortiazidkomponenten anbefales ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min). Loop-diuretika bør velges framfor tiazider til disse pasientene. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon hvor kreatinin clearance er \geq 30 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er ikke indisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Tiazider bør brukes med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon. Ingen doseringsjustering av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Eldre

Ingen doseringsjustering av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er nødvendig hos eldre.

Pediatrik populasjon

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva anbefales ikke brukt hos barn og ungdom på grunn av at sikkerhet og effekt ennå ikke har blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller andre sulfonamidderiverte substanser (hydroklortiazid er en sulfonamidderivert substans)
- Graviditet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min)
- Refraktær hypokalemi, hyperkalsemi
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose og kolestase
- Samtidig bruk av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypotensjon - volumdepleterte pasienter

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

Renal arteriestenose – renovaskulær hypertensjon

Det er økt risiko for alvorlig hypotensjon og nyreinsuffisiens når pasienter med bilateral renal arteriestenose eller stenose i arterien til en enkelt fungerende nyre behandles med angiotensin konvertasehemmere eller angiotensin-II reseptor antagonist. Selv om dette ikke er dokumentert for Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, kan man forvente en lignende effekt.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplanterte

Når Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, anbefales periodisk monitorering av kalium, kreatinin og urinsyre i serum. Erfaring mangler vedrørende administrering av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva hos pasienter med nylig gjennomgått nyretransplantasjon. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3). Tiaziddiuretisk azotemi kan opptre hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ingen doseringsjustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon hvor kreatinin clearance er ≥ 30 ml/min. Imidlertid bør forsiktighet utvises hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance ≥ 30 ml/min, men < 60 ml/min) som får denne fastdosekombinasjonen.

Dobbel blokada av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokada av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1). Dersom dobbel blokada vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Nedsatt leverfunksjon

Tiazider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom, ettersom mindre endringer i væske- og elektrolyttbalansen kan utløse hepatisk koma. Det foreligger ingen klinisk erfaring med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Aorta- og mitralstenose; obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

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

Primær aldosteronisme

Pasienter med primær aldosteronisme vil vanligvis ikke respondere på antihypertensiva som virker via hemming av renin-angiotensin systemet. Derfor anbefales ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ved slike tilstander.

Metabolske og endokrine effekter

Tiazidbehandling kan nedsette glukosetoleransen. Latent diabetes mellitus kan bli manifest under behandling med tiazider. Irbesartan kan indusere hypoglykemi, spesielt hos diabetespasienter. Monitorering av blodsukker bør vurderes hos pasienter behandlet med insulin eller antidiabetika, og en dosejustering av insulin eller antidiabetika kan være nødvendig hvis indisert (se pkt. 4.5). Tiazidbehandling er assosiert med økning i kolesterol- og triglyseridnivåer, men med dosen på 12,5 mg som Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inneholder, er imidlertid minimale eller ingen effekter rapportert. Hyperurikemi kan forekomme og symptomatisk urinsyregikt kan utløses hos visse pasienter som får tiazidbehandling.

Elektrolyttforstyrrelser

Som for enhver pasient som får diuretikabehandling, bør elektrolytter i serum kontrolleres regelmessig.

Tiazider, inkludert hydroklortiazid, kan gi væske- eller elektrolyttforstyrrelse (hypokalemi, hyponatremi og hypokloremisk alkalose). Varselsignaler på væske- eller elektrolyttforstyrrelser er munntørhet, tørste, slapphet, døsighet, søvnløshet, rastløshet, muskelsmerter eller -kramper, muskeltretthet, hypotensjon, oliguri, tachykardi og gastrointestinale forstyrrelser som kvalme og oppkast.

Selv om hypokalemi kan utvikles under behandling med tiaziddiuretika, vil samtidig behandling med irbesartan kunne redusere diuretikainduert hypokalemi. Risikoen for hypokalemi er størst hos pasienter med levercirrhose, hos pasienter med rask diurese, hos de som har inadekvat peroralt inntak av elektrolytter og hos pasienter som får samtidig behandling med kortikosteroider eller ACTH. Derimot vil hyperkalemi kunne oppstå pga irbesartankomponenten av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, spesielt samtidig med nedsatt nyrefunksjon og/eller hjertesvikt og diabetes mellitus. Adekvat monitorering av serumkalium hos risikopasienter anbefales. Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd eller kaliumholdige salterstatninger bør brukes med forsiktighet ved samtidig behandling med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva (se pkt. 4.5).

Det er ikke vist at irbesartan reduserer eller forhindrer diuretikainduert hyponatremi. Kloridmangelen er vanligvis mild og krever sjelden behandling.

Tiazider kan nedsette utskillelsen av kalsium i urinen og gi en forbigående og lett økning av serum kalsium uten kjent feil ved kalsiummetabolismen. Betydelig hyperkalsemi kan være tegn på maskert hyperparatyreoidisme. Tiazider bør seponeres før en utfører utredning av paratyreoidfunksjon.

Tiazider er vist å øke urinutskillelsen av magnesium, som kan resultere i hypomagnesemi.

Litium

Kkombinasjon av litium og Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Antidopingtest

Hydroklortiazidinnholdet i dette legemiddelet kan gi positivt analyseresultat i antidoping tester.

Generelt

Hos pasienter hvor vaskulær tonus og nyrefunksjon hovedsakelig avhenger av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f. eks. pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt eller underliggende nyresykdom, inkludert renal arteriestenose), er akutt hypotensjon, azotemi, oliguri eller sjeldnere også akutt nyresvikt, sett ved behandling med ACE-hemmere eller angiotensin II-antagonister som påvirker dette systemet (se pkt. 4.5). Som for ethvert antihypertensivt legemiddel, vil en meget kraftig blodtryksreduksjon hos pasienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulær sykdom kunne resultere i hjerteinfarkt eller hjerneslag.

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

Eksaserbasjoner eller aktivering av systemisk lupus erythematosus er rapportert ved bruk med tiaziddiuretika.

Det er rapportert om tilfeller av fotosensitivitetsreaksjoner med tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Hvis fotosensitivitetsreaksjon oppstår under behandling anbefales det å seponere behandlingen. Hvis readministrering av diuretikumet anses som nødvendig, anbefales det å beskytte utsatte områder mot solen eller kunstig UVA.

Graviditet

Behandling med Angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonist ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se punkt 4.3 og 4.6).

Koroidal effusjon, akutt myopati og sekundær akutt trangvinkelglaukom

Sulfonamider, eller sulfonamidderivater, kan forårsake idiosynkratiske reaksjoner, som resulterer i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, forbigående myopati og akutt trangvinkelglaukom. Selv om hydroklortiazid er et sulfonamid, har kun isolerte tilfeller av akutt trangvinkelglaukom så langt vært rapportert med hydroklortiazid. Symptomer inkluderer akutt innsettende redusert synsskarphet eller okular smerte og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter legemiddeloppstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Den primære behandlingen er å avbryte inntak av legemiddel så raskt som mulig. Det kan være behov for å vurdere umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling dersom det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Risikofaktorer for utvikling av akutt trangvinkelglaukom kan inkludere sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen (se pkt. 4.8).

Ikke-melanom hudkreft

I to epidemiologiske studier fra det danske «Cancerregister» er det sett en økning i risiko for ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom) i pasienter med høy kumulativ dose av hydroklortiazid (HCTZ).

Fotosensitiserende effekter av HCTZ kan virke som en mulig mekanisme for ikke-melanom hudkreft.

Pasienter som tar HCTZ bør informeres om risikoen for ikke-melanom hudkreft, samt rådes til å sjekke huden sin regelmessig for nye lesjoner, og raskt ta kontakt med lege ved mistenksomme hudforandringer. Forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV, bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig beskyttelse for å minimere risikoen for ikke-melanom hudkreft. Mistenksomme hudforandringer bør undersøkes umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikke-melanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av HCTZ revurderes (se også pkt. 4.8).

Akutt respiratorisk toksisitet

Svært sjeldne alvorlige tilfeller av akutt respiratorisk toksisitet, inkludert akutt lungesviktsyndrom (ARDS), har blitt rapportert etter inntak av hydroklortiazid. Lungeødem utvikles typisk innen noen minutter til timer etter inntak av hydroklortiazid. Tidlige symptomer inkluderer dyspné, feber, forverret lungefunksjon og hypotensjon. Hvis akutt lungesviktsyndrom mistenkes, bør Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva seponeres og hensiktsmessig behandling igangsettes. Hydroklortiazid skal ikke gis til pasienter som tidligere har opplevd akutt lungesviktsyndrom etter inntak av hydroklortiazid.

Hjelpestoffer

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre antihypertensive legemidler

Den antihypertensive effekten av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kan økes ved samtidig bruk av andre antihypertensive legemidler. Irbesartan og hydroklortiazid (i doser opp til 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid) er trygt blitt gitt sammen med andre antihypertensiva inkludert kalsiumkanalblokkere og betablokkere. Forutgående behandling med høye doser diuretika kan resultere i volumdepleksjon og risiko for hypotensjon når behandling med irbesartan med eller uten tiaziddiuretika initieres, med mindre volumdepleksjon korrigeres først (se pkt. 4.4).

Legemidler som inneholder aliskiren eller ACE-hemmere

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Litium

Reversibel økning i serumlitium og toksisitet har vært rapportert ved samtidig behandling med litium og ACE-hemmere. Så langt er lignende effekter rapportert med irbesartan meget sjeldent. Videre er renal utskillelse av litium redusert ved tiazidbehandling slik at risikoen for litiumtoksisitet kan øke med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Derfor anbefales ikke kombinasjonen litium og Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva (se pkt. 4.4). Hvis kombinasjonen anses nødvendig, anbefales nøye monitorering av serumlitium.

Legemidler som påvirker kalium

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

Legemidler som blir påvirket av serumkaliumforstyrrelser

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

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler

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

Som med ACE-hemmere kan samtidig bruk av angiotensin-II antagonister og NSAIDs føre til økt risiko for forverring av nyrefunksjonen, eventuelt akutt nyresvikt, og økning av serumkalium, spesielt hos pasienter med dårlig nyrefunksjon i anamnesen. Kombinasjonen bør gis med forsiktighet, spesielt hos eldre. Pasienter må få nok væske og man bør vurdere overvåkning av nyrefunksjonen, både etter behandlingsstart og periodisk senere.

Repaglinid

Irbesartan har potensial til å hemme OATP1B1. I en klinisk studie ble det rapportert at irbesartan økte C_{max} og AUC for repaglinid (substrat for OATP1B1) med henholdsvis 1,8 ganger og 1,3 ganger når irbesartan ble administrert 1 time før repaglinid. I en annen studie ble det ikke rapportert om noen relevant farmakokinetisk interaksjon da de to legemidlene ble administrert samtidig. Derfor kan en dosejustering av antidiabetisk behandling, som repaglinid, være nødvendig (se pkt. 4.4).

Ytterligere informasjon om interaksjoner med irbesartan

I kliniske studier ble irbesartans farmakokinetikk ikke påvirket av hydroklortiazid. Irbesartan metaboliseres hovedsakelig via CYP2C9 og i mindre grad via glukuronidering. Ingen signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner ble sett ved samtidig behandling med irbesartan og warfarin, som også metaboliseres via CYP2C9. Effekten av CYP2C9-induktorer som rifampicin på irbesartans farmakokinetikk er ikke vurdert. Digoksins farmakokinetikk ble ikke endret ved samtidig behandling med irbesartan.

Ytterligere informasjon om interaksjoner med hydroklortiazid

Ved samtidig administrering kan følgende legemidler reagere med tiaziddiuretika:

Alkohol: potensering av ortostatisk hypotensjon kan inntre;

Antidiabetika (perorale midler og insulin): dosejustering av det antidiabetiske legemidlet kan bli nødvendig (se pkt. 4.4);

Kolestyramin og kolestipol (resiner): absorpsjonen av hydroklortiazid hemmes av anionbyttende resiner. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva bør tas minimum én time før eller fire timer etter disse legemidlene;

Kortikosteroider, ACTH: tap av elektrolytter, spesielt hypokalemi, kan bli forsterket;

Digitalisglykosider: tiazidindusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan utløse digitalisindusert hjertearytmi (se pkt. 4.4);

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler: administrering av ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler kan redusere den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive effekten av tiazid diuretika hos noen pasienter;

Pressoraminer (f.eks. noradrenalin): effekten av vasopressoriske aminer kan bli nedsatt, men ikke tilstrekkelig til ikke å bruke dem;

Ikke-depolariserende skjelettmuskelrelakserende midler (f.eks. tubokurarin): effekten av ikke-depolariserende skjelettmuskelrelakserende midler kan bli potensert av hydroklortiazid;

Legemidler mot urinsyregikt: doseringsjustering av legemidler mot urinsyregikt kan bli nødvendig ettersom hydroklortiazid kan øke serumurinsyre. Økning i dosen av probenecid eller sulfapyrazon kan bli nødvendig. Samtidig behandling med tiaziddiuretika kan øke insidensen av hypersensitivitetsreaksjoner mot allopurinol;

Kalsiumsalter: tiaziddiuretika kan øke serumkalsium grunnet nedsatt utskillelse. Dersom kalsiumsupplement eller kalsiumsparende legemidler (f.eks. vitamin D) må gis, bør serum kalsium overvåkes og kalsiumdosene justeres i samsvar med dette;

Karbamazepin: samtidig bruk av karbamazepin og hydroklortiazid har blitt forbundet med risiko for symptomatisk hyponatremi. Elektrolytter bør overvåkes ved samtidig bruk. En annen klasse av diuretika bør brukes hvis mulig;

Andre interaksjoner: den hyperglykemiske effekten av betablokkere og diazoksid kan bli forsterket av tiazider. Antikolinerge stoffer (f.eks. atropin, beperiden) kan øke biotilgjengeligheten av diuretika av tiazidtype ved å redusere gastrointestinal motilitet og ventrikkelens tømningshastighet. Tiazider kan øke risikoen for bivirkninger som skyldes amantadin. Tiazider kan redusere den renale utskillelsen av cytotokiske legemidler (f.eks. cyklofosfamid, metotreksat) og potensere deres myelosuppressive effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Angiotensin II-reseptorantagonister:

Behandling med AII-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se punkt 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med AII-reseptorantagonister kontraindisert (se punkt 4.3 og 4.4).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av Angiotensin-II reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonist ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for AII-reseptorantagonist i andre og tredje trimester kan medføre føtotoxisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se punkt 5.3).

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AII-reseptorantagonister i andre eller tredje trimester av svangerskapet.

Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt AII-reseptorantagonister under svangerskapet (se punkt 4.3 og 4.4).

Hydroklortiazid

Det er begrenset erfaring med bruk av hydroklortiazid under graviditet, spesielt under første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige. Hydroklortiazid passerer placenta. Basert på hydroklortiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan bruk av dette under andre og tredje trimester påvirke foster-placenta-perfusjonen og medføre føtal eller neonatal ikterus, forstyrrelse av elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

Hydroklortiazid skal ikke brukes ved svangerskapsødem, svangerskapshypertensjon eller preeklampsi på grunn av risiko for redusert plasmavolum og hypoperfusjon til placenta, med mindre sykdomsutviklingen tilsier det.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot essensiell hypertensjon hos gravide kvinner, bortsett fra i sjeldne tilfeller når ingen annen behandling kan gis.

Siden Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inneholder hydroklortiazid, anbefales det ikke i første trimester. Bytte til annen passende behandling bør gjennomføres før planlagt graviditet.

Amming

Angiotensin II-reseptorantagonister

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ved amming, er Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Det er ukjent om irbesartan eller dens metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotter har vist utskillelse av irbesartan eller dens metabolitter i melk (for detaljer se pkt. 5.3).

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid skilles ut i små mengder i morsmelk hos mennesker. Tiazider i høye doser som forårsaker kraftig diurese kan hemme melkeproduksjonen. Bruk av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ved amming anbefales ikke. Dersom Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva brukes ved amming, skal dosen holdes så lav som mulig.

Fertilitet

Irbesartan hadde ingen effekt på fertilitet hos behandlede rotter og deres avkom opp til dosenivåene som fremkalte de første tegn på toksisitet hos foreldrene (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Irbesartan/hydroklortiazid kombinasjon

Av 898 hypertensive pasienter, som i placebokontrollerte studier fikk forskjellige doser irbesartan/hydroklortiazid (doseområde: 37,5 mg/6,25 mg til 300 mg/25 mg), opplevde 29,5 % av pasientene bivirkninger. De vanligst rapporterte bivirkningene var svimmelhet (5,6 %), utmattelse (4,9 %), kvalme/oppkast (1,8 %) og unormal vannlating (1,4 %). I tillegg ble økning i blodureanitrogen (BUN) (2,3 %), kreatinkinase (1,7 %) og kreatinin (1,1 %) også vanligvis sett i studiene.

Tabell 1 viser bivirkningene som ble observert gjennom spontanrapportering og i rapporter fra placebokontrollerte studier.

Forekomsten av bivirkningene som vises nedenfor defineres slik: svært vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

<i>Undersøkelser:</i>	Vanlige:	økninger i urinstoff i blodet (BUN), kreatinin og kreatinkinase
	Mindre vanlige:	reduksjoner i serum kalium og natrium
<i>Hjertesykdommer:</i>	Mindre vanlige:	synkope, hypotensjon, takykardi, ødem
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	Vanlige:	svimmelhet
	Mindre vanlige:	ortostatisk svimmelhet
	Ikke kjent:	hodepine
<i>Sykdommer i øre og labyrint:</i>	Ikke kjent:	tinnitus

<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</i>	Ikke kjent:	hoste
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	Vanlige	kvalme/oppkast
	Mindre vanlige:	diaré
	Ikke kjent:	dyspepsi, dysgeusi
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>	Vanlige:	unormal vannlating
	Ikke kjent:	nedsatt nyrefunksjon inkludert isolerte tilfeller av nyresvikt hos risikopasienter (se pkt. 4.4)
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	Mindre vanlige:	hevelse i ekstremitetene
	Ikke kjent:	artralgi, myalgi
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>	Ikke kjent:	hyperkalemi
<i>Karsykdommer:</i>	Mindre vanlige:	rødming
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	Vanlige	tretthet
<i>Forstyrrelser i immunsystemet:</i>	Ikke kjent:	tilfeller av hypersensitivitetsreaksjoner slik som angioødem, utslett, urtikaria
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	Mindre vanlige:	gulset
	Ikke kjent:	hepatitt, unormal leverfunksjon
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:</i>	Mindre vanlige:	sexuell dysfunksjon, forandringer i libido

Tilleggsinformasjon om de individuelle komponentene

I tillegg til bivirkningene ovenfor for kombinasjonsproduktet, kan andre bivirkninger som tidligere er rapportert med en av de individuelle komponentene være en potensiell bivirkning av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Tabell 2 og 3 under viser bivirkninger som er rapportert for de individuelle komponentene i Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Tabell 2: Bivirkninger som er rapportert ved bruk av **irbesartan** alene

<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Ikke kjent:	anemi, trombocytopeni
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	Mindre vanlige:	brystmerter
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Ikke kjent:	anafylaktisk reaksjon inkludert anafylaktisk sjokk
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>	Ikke kjent:	hypoglykemi

Tabell 3: Bivirkninger som er rapportert ved bruk av **hydroklortiazid** alene

<i>Undersøkelser:</i>	Ikke kjent:	elektrolyttforstyrrelser (inkludert hypokalemi og hyponatremi, se pkt. 4.4), hyperurikemi, glykosuri, hyperglykemi, økning av kolesterol og triglyserider
<i>Hjertesykdommer:</i>	Ikke kjent:	hjerterytmeforstyrrelser
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer:</i>	Ikke kjent:	aplastisk anemi, benmargdepresjon, nøytropeni/agranulocytose, hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	Ikke kjent:	vertigo, parestesi, ørhet, rastløshet
<i>Øyesykdommer:</i>	Ikke kjent:	forbigående tåkesyn, xantopsi, akutt myopati og sekundær akutt trangvinkelglaukom, koroidal effusjon
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</i>	Svært sjeldne:	akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)
	Ikke kjent:	

		respiratorisk distress (inkludert pneumoni og lungeødem)
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	Ikke kjent:	pankreatitt, anoreksi, diaré, forstoppelse, magebesvær, sialadenitt, redusert appetitt
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>	Ikke kjent:	interstitiell nefritt, nedsatt nyrefunksjon
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>	Ikke kjent:	anafylaktiske reaksjoner, toksisk epidermal nekrolyse, nekrotiserende angitt (vaskulitt, kutan vaskulitt), kutan lupus erytematosuslignende reaksjoner, reaktivering av kutan lupus erytematosus, fotosensitivitetsreaksjoner, utslett, urtikaria
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	Ikke kjent:	svakhet, muskelspasmer
<i>Karsykdommer:</i>	Ikke kjent:	postural hypotensjon
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	Ikke kjent:	feber
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	Ikke kjent:	gulsott (intrahepatisk kolestatisk gulsott)
<i>Psykiatriske lidelser:</i>	Ikke kjent:	depresjon, søvnforstyrrelser
<i>Ondartet svulst, malign og uspesifisert (inkludert cyster og polypper)</i>	Ikke kjent:	ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom)

Ikke-melanom hudkreft

Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ingen spesiell informasjon foreligger mht. behandling av overdose med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Pasienten bør overvåkes nøye, og behandlingen bør være symptomatisk og understøttende. Behandlingen avhenger av tiden siden inntak og alvorlighetsgraden av symptomene. Foreslåtte tiltak inkluderer indusering av brekninger og/eller ventrikkelskylling. Aktivt kull kan være nyttig i behandling av overdose. Serum elektrolytter og kreatinin bør kontrolleres hyppig. Dersom hypotensjon opptrer, bør pasienten plasseres i liggende stilling og gis hurtig tilførsel av salt- og volumerstatning.

Den mest sannsynlige manifestasjonen av overdose med irbesartan forventes å være hypotensjon og takykardi; bradykardi kan også opptre.

Overdose med hydroklortiazid er assosiert med elektrolytttap (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) og dehydrering som skyldes stor diurese. De vanligste tegn og symptomer på overdose er kvalme og somnolens. Hypokalemi kan føre til muskelspasmer og/eller forsterke hjerterytmeforstyrrelser assosiert med samtidig behandling med digitalisglykosider eller visse antiarytmika.

Irbesartan fjernes ikke ved hemodialyse. I hvilken grad hydroklortiazid fjernes ved hemodialyse, er ikke avklart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: angiotensin II-reseptorblokkere (ARB) og diuretika , ATC kode: C09D A04.

Virkningsmekanisme

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er en kombinasjon av en angiotensin-II reseptor antagonist, irbesartan, og et tiaziddiuretikum, hydroklortiazid. Kombinasjonen av disse to komponentene gir additiv antihypertensiv effekt og reduserer blodtrykket mer enn hver av de to komponentene alene.

Irbesartan er en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II reseptor (subtype AT₁) antagonist. Den forventes å blokkere alle reaksjoner mediert av angiotensin-II via AT₁ reseptoren, uavhengig av kilde eller syntesevei av angiotensin-II. Den selektive hemmingen av angiotensin-II (AT₁)-reseptorene resulterer i en økning i plasmanivå av renin og angiotensin-II, samt en reduksjon i plasma aldosteronkonsentrasjonen. Serumkalium blir ikke signifikant påvirket av irbesartan alene ved de anbefalte doser hos pasienter uten risiko for elektrolyttforstyrrelser (se pkt. 4.4 og 4.5). Irbesartan hemmer ikke ACE (kininase-II), et enzym som genererer angiotensin-II og også bryter ned bradykinin til inaktive metabolitter. Irbesartan krever ingen metabolsk aktivering for å bli aktiv.

Hydroklortiazid er et tiaziddiuretikum. Den antihypertensive virkningsmekanismen til tiaziddiuretika er ikke fullstendig kjent. Tiazider påvirker renale tubulære mekanismer for reabsorpsjon av elektrolytter ved å direkte øke utskillelsen av natrium og klorid i omtrent like mengder. Den diuretiske effekten av hydroklortiazid reduserer plasmavolumet, øker plasmareninaktiviteten, øker aldosteronsekresjon, med påfølgende økning i utskillelse av kalium og bikarbonat i urinen samt reduksjon i serumkalium. Sannsynligvis via blokade av renin-angiotensin-aldosteron systemet, kan samtidig behandling med irbesartan reversere kaliumtapet assosiert med disse diuretika. Med hydroklortiazid starter diuresen i løpet av 2 timer, og maksimal effekt opptrer etter ca. 4 timer, mens effekten varer i ca. 6-12 timer.

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

Begrensede kliniske data (7 av 22 pasienter) antyder at pasienter som ikke er kontrollert med 300 mg/12,5 mg kombinasjonen kan respondere på opptitrering til 300 mg/25 mg. Det ble observert en blodtrykkssenkende effekt på både det systoliske (SBT) og diastoliske blodtrykket (DBT) hos disse pasientene (hhv 13,3 og 8,3 mmHg).

Dosering en gang daglig med 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid ga gjennomsnittlig laveste verdi for systolisk/diastolisk placebokorrigert blodtrykksreduksjon på 12,9/6,9 mmHg (24 timer etter dosering) hos pasienter med mild til moderat hypertensjon. Maksimal effekt opptrådte etter 3-6 timer. Vurdert med ambulatorisk blodtrykksmåling ga kombinasjonen 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid en gang daglig jevn reduksjon i blodtrykket over 24 timer med gjennomsnittlig 24-timers placebokorrigert systolisk/diastolisk reduksjon på 15,8/10,0 mmHg. Med ambulatorisk blodtrykksmåling var minste til høyeste effekt med irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg på 100 %. Målt ved legebeseøk var minste til høyeste effekt på hhv. 68 % og 76 % med irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg og 300 mg/12,5 mg. Disse effektene over 24 timer ble registrert uten at blodtrykket ble senket uforholdsmessig mye ved maksimal blodtrykkreduksjon og er forenlig med sikker og effektiv blodtrykksreduksjon med doseringsintervall en gang daglig. Hos pasienter som ikke var adekvat kontrollert med 25 mg hydroklortiazid alene, ga tillegg av irbesartan en

ytterligere gjennomsnittlig placebosubtrahert systolisk/diastolisk blodtrykkreduksjon på 11,1/7,2 mmHg.

Den blodtrykksreducerende effekten av irbesartan i kombinasjon med hydroklortiazid er merkbar allerede etter første dose og øker ytterligere i løpet av 1-2 uker med maksimal effekt etter 6-8 uker. I langtids oppfølgingsstudier var effekten av irbesartan/hydroklortiazid opprettholdt etter mer enn ett år. Selv om rebound hypertensjon ikke er spesielt undersøkt med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, har dette ikke vært sett hverken med irbesartan eller hydroklortiazid.

Effekten av kombinasjonen irbesartan og hydroklortiazid på morbiditet og mortalitet er ikke undersøkt. Epidemiologiske studier har vist at langtidsbehandling med hydroklortiazid reduserer risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Det er ingen alders- eller kjønnsforskjell i respons på irbesartan/hydroklortiazid. Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin systemet, har fargede pasienter med hypertensjon betydelig mindre virkning av irbesartan monoterapi. Når irbesartan administreres samtidig med en lav dose hydroklortiazid (f.eks. 12,5 mg daglig), nærmer den antihypertensive effekten seg hos fargede pasienter den en ser hos ikke-fargede pasienter.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av irbesartan/hydroklortiazid som initial terapi for alvorlig hypertensjon (definert som SeDBP \geq 110 mmHg) ble evaluert i en multisenter, randomisert, dobbelt-blind, 8-ukers, parallell-arm studie med aktiv kontroll. Totalt 697 pasienter ble randomisert i et 2:1 forhold til enten irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg eller irbesartan 150 mg og opptitrert (før måling av respons av den lave dosen) etter en uke til irbesartan/hydroklortiazid 300 mg/25 mg eller irbesartan 300 mg.

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

Det primære endepunktet i studien var å sammenligne andelen pasienter som har nådd behandlingsmålet (SeDBP $<$ 90 mmHg) etter 5 uker. 47,2 % av pasientene med kombinasjonsbehandling nådde behandlingsmålet sammenlignet med 33,2 % av pasientene behandlet med irbesartan alene ($p = 0,0005$). Gjennomsnittlig baseline blodtrykk var omtrent 172/113 mmHg i hver behandlingsarm, og reduksjon i SeSBP/SeDBP etter fem uker var 30,8/24,0 mmHg og 21,1/19,3 mmHg for henholdsvis irbesartan/hydroklortiazid og irbesartan ($p < 0,0001$).

Typen og insidensen av bivirkninger rapportert for pasienter behandlet med kombinasjon var sammenlignbar med bivirkningene for pasienter på monoterapi. I løpet av den åtte uker lange behandlingsperioden var det ingen rapporterte tilfeller av synkope i noen av behandlingsgruppene. Det var henholdsvis 0,6 % og 0 % pasienter med hypotensjon og 2,8 % og 3,1 % pasienter med svimmelhet som bivirkning i kombinasjons- og monoterapigruppene.

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)). ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati. Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

Ikke-melanom hudkreft

Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft. En studie omfattet en populasjon bestående av 71 533 tilfeller av basalcellekarsinom (BCC) og 8629 tilfeller av epitelcellekarsinom (SCC). Begge gruppene ble sammenlignet med henholdsvis 1 430 833 og 172 462 befolkningskontroller. Høy bruk av HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg kumulativ dose) ble assosiert med justert odds ratio (OR) på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) for BCC og SCC. En annen studie viste en mulig sammenheng mellom leppekreft (SCC) og eksponering for HCTZ: 633 tilfeller av leppekreft ble sammenlignet med 63 067 befolkningskontroller ved bruk av en parvis matching strategi. Studien demonstrerte at risikoen økte med økende kumulativ dose, med en justert OR på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6), økende til OR på 3,9 (3,0-4,9) ved høy bruk (~25 000 mg) og OR på 7,7 (5,7-10,5) for den høyeste kumulative dosen (~100 000 mg) (se også pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Samtidig behandling med hydroklortiazid og irbesartan har ingen effekt på farmakokinetikken til noen av legemidlene.

Absorpsjon

Irbesartan og hydroklortiazid er peroralt virksomme stoffer og krever ikke biotransformasjon for å bli aktive. Etter peroral administrering av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er den absolutte biotilgjengeligheten for irbesartan 60-80 % og for hydroklortiazid 50-80 %. Mat påvirker ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentivas biotilgjengelighet. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 1,5-2 timer etter peroral administrering for irbesartan og 1-2,5 timer for hydroklortiazid.

Distribusjon

Plasmaproteinbinding av irbesartan er ca. 96 % med neglisjerbar binding til cellulære blodkomponenter. Distribusjonsvolumet til irbesartan er 53-93 liter. Hydroklortiazid er 68 % proteinbundet i plasma og distribusjonsvolumet er 0,83-1,14 l/kg.

Linearitet/ikke-linearitet

Irbesartan har en lineær og doseproporsjonal farmakokinetikk i doseområdet 10 til 600 mg. En relativt mindre økning i absorpsjon ble registrert i doser utover 600 mg. Mekanismen for dette er ikke kjent. Total og renal clearance er henholdsvis 157-176 ml/min. og 3,0-3,5 ml/min. Terminal eliminasjonshalveringstid for irbesartan er 11-15 timer. Steady-state plasmakonsentrasjon oppnås i løpet av 3 dager etter start med dosering é gang daglig. Begrenset akkumulering av irbesartan (< 20 %) er observert i plasma etter gjentatt é gang daglig dosering. I en studie ble det observert noe høyere plasmakonsentrasjon av irbesartan hos kvinnelige hypertensjonspasienter. Imidlertid var det ingen forskjell i halveringstid og akkumulering av irbesartan. Ingen doseringsjustering er nødvendig hos kvinnelige pasienter. Irbesartans AUC og C_{maks} verdier var også noe høyere hos eldre personer (≥ 65 år) sammenliknet med yngre personer (18-40 år). Imidlertid var ikke terminal halveringstid signifikant endret. Ingen doseringsjustering er nødvendig hos eldre. Gjennomsnittlig plasmahalveringstid for hydroklortiazid rapporteres å være i området 5-15 timer.

Biotransformasjon

Etter peroral eller intravenøs administrasjon av ^{14}C irbesartan, er 80-85 % av plasmaradioaktivitet forårsaket av uforandret irbesartan. Irbesartan metaboliseres i leveren via glukuronidkonjugering og oksidering. Hovedmetabolitten i blodsirkulasjonen er irbesartanlukuronid (ca. 6 %). *In vitro* studier indikerer at irbesartan primært oksideres av cytokrom P450-enzymet CYP2C9; isoenzym CYP3A4 har neglisjerbar effekt.

Eliminasjon

Irbesartan og dets metabolitter elimineres både biliært og renalt. Etter peroral eller intravenøs administrasjon av ^{14}C irbesartan gjenfinnes omkring 20 % av radioaktiviteten i urinen og resten i feces. Mindre enn 2 % av dosen utskilles i urinen som uforandret irbesartan. Hydroklortiazid metaboliseres ikke, men elimineres hurtig via nyrene. Minst 61 % av en peroral dose elimineres uforandret i løpet av 24 timer. Hydroklortiazid krysser placenta og utskilles i brystmelk, men passerer ikke blod-hjerne barrieren.

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med mild til moderat cirrhose er irbesartans farmakokinetiske parametre ikke signifikant endret. Studier er ikke utført hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Irbesartan/hydroklortiazid

Potensiell toksisitet av kombinasjonen irbesartan/hydroklortiazid ble evaluert i rotter og macaque-aper i studier med varighet opp til 6 mnd. Det ble ikke observert noen toksikologiske funn med relevans til human terapeutisk bruk.

Følgende forandringer, observert hos rotter og macaque-aper som fikk irbesartan/hydroklortiazid kombinasjonen som 10/10 og 90/90 mg/kg/dag, ble også sett med ett av de to legemidlene alene og/eller var sekundært til reduksjon i blodtrykket (ingen signifikante toksikologiske interaksjoner ble observert):

- nyreforandringer, karakterisert ved en lett økning i serum urea og kreatinin og hyperplasi/hypertrofi av det juxtaglomerulære apparat, noe som er en direkte konsekvens av irbesartans interaksjon med renin-angiotensin systemet.
- lett reduksjon i erytrocyttparametre (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit)
- fargeforandring, sår og fokal nekrose av mageslimhinnen ble observert hos noen få rotter i en 6 mnd. toksisitetstudie med irbesartan 90 mg/kg/dag, hydroklortiazid 90 mg/kg/dag og irbesartan/hydroklortiazid 10/10 mg/kg/dag. Disse lesjonene ble ikke observert hos aper;
- fall i serumkalium som skyldes hydroklortiazid som delvis ble forebygget da hydroklortiazid ble gitt i kombinasjon med irbesartan.

De fleste av effektene ovenfor synes å være en følge av irbesartans farmakologiske aktivitet (blokkade av angiotensin-II indusert hemming av reninfrisettelse med stimulering av reninproduserende celler), og dette sees også med angiotensin konvertasehemmere. Disse funnene synes ikke å ha noen relevans for bruk i terapeutiske doser av irbesartan/hydroklortiazid hos mennesker.

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

Det var ingen holdepunkter for mutagenitet eller klastogenitet med kombinasjonen irbesartan/hydroklortiazid. Det karsinogene potensialet av irbesartan og hydroklortiazid i kombinasjon er ikke evaluert i dyrestudier.

Irbesartan

Det foreligger ingen tegn på unormal systemisk eller målorgantoksisitet ved klinisk relevante doser. I ikke-kliniske sikkerhetsstudier har høye doser av irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos rotter og ≥ 100 mg/kg/dag hos aper) forårsaket en reduksjon i erytrocyttparametre (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit). Ved svært høye doser (≥ 500 mg/kg/dag) induiserte irbesartan degenerative forandringer i nyrene (som interstitiell nefritt, tubulær distensjon, basofile tubuli, økt plasmakonsentrasjon av urea og kreatinin) hos rotter og aper. Dette anses å være sekundært til den hypotensive effekten av legemidlet som medfører redusert nyregjennomblødning. Videre induiserte irbesartan hyperplasi/hypertrofi av de juxtaglomerulære celler (hos rotter ved ≥ 90 mg/kg/dag, hos aper ≥ 10 mg/kg/dag). Alle disse forandringene ble ansett å være en følge av irbesartans farmakologiske effekt. Ved terapeutiske doser av irbesartan hos menneske synes denne hyperplasien/hypertrofien av de juxtaglomerulære cellene ikke å ha noen relevans.

Det var ingen holdepunkter for mutagenitet, klastogenitet eller karsinogenitet.

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

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

Hydroklortiazid

Tvetydige tegn på gentoksisitet eller karsinogenitet ble funnet i noen eksperimentelle modeller.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Mikrokrystallinsk cellulose
Krysskarmellosenatrium
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat
Kolloidal vannholdig silika
Pregelatinisert maisstivelse
Rødt og gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares over 30°C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Esker med 14 tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.
Esker med 28 tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.
Esker med 56 tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.
Esker med 98 tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.
Esker med 56 x 1 tabletter i PVC/PVDC/Perforerte aluminium endose blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tjekkia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/377/001-005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første Markedsføringstillatelse: 19. januar 2007
Dato for siste fornyelse: 27. februar 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tablett.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjert tablett inneholder 65,8 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Ferskenfarget, bikonveks, oval-formet med et hjerte trykt på den ene siden og tallet 2776 trykt på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon.

Denne fastdosekombinasjonen er indisert hos voksne pasienter hvor blodtrykket ikke er adekvat kontrollert med irbesartan eller hydroklortiazid alene (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kan tas en gang daglig, til eller utenom måltider.

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

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

- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg kan gis til pasienter hvor blodtrykket ikke er adekvat kontrollert med hydroklortiazid eller irbesartan 150 mg alene;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg kan gis til pasienter som ikke er tilfredsstillende kontrollert med irbesartan 300 mg eller Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg kan gis til pasienter som ikke er tilfredsstillende kontrollert med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg.

Doser høyere enn 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid en gang daglig anbefales ikke.

Om nødvendig kan Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gis sammen med et annet legemiddel mot hypertensjon (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Pga. hydroklortiazidkomponenten anbefales ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min). Loop-diuretika bør velges framfor tiazider til disse pasientene. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon hvor kreatinin clearance er \geq 30 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er ikke indisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Tiazider bør brukes med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon. Ingen doseringsjustering av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Eldre

Ingen doseringsjustering av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er nødvendig hos eldre.

Pediatrik populasjon

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva anbefales ikke brukt hos barn og ungdom på grunn av at sikkerhet og effekt ennå ikke har blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller andre sulfonamidderiverte substanser (hydroklortiazid er en sulfonamidderivert substans)
- Graviditet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min)
- Refraktær hypokalemi, hyperkalsemi
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose og kolestase
- Samtidig bruk av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypotensjon - volumdepleterte pasienter

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

Renal arteriestenose – renovaskulær hypertensjon

Det er økt risiko for alvorlig hypotensjon og nyreinsuffisiens når pasienter med bilateral renal arteriestenose eller stenose i arterien til en enkelt fungerende nyre behandles med angiotensin konvertasehemmere eller angiotensin-II reseptor antagonist. Selv om dette ikke er dokumentert for Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, kan man forvente en lignende effekt.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplanterte

Når Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, anbefales periodisk monitorering av kalium, kreatinin og urinsyre i serum. Erfaring mangler vedrørende administrering av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva hos pasienter med nylig gjennomgått nyretransplantasjon. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3). Tiaziddiuretisk azotemi kan opptre hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ingen doseringsjustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon hvor kreatinin clearance er ≥ 30 ml/min. Imidlertid bør forsiktighet utvises hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance ≥ 30 ml/min, men < 60 ml/min) som får denne fastdosekombinasjonen.

Dobbel blokada av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokada av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1). Dersom dobbel blokada vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Nedsatt leverfunksjon

Tiazider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom, ettersom mindre endringer i væske- og elektrolyttbalansen kan utløse hepatisk koma. Det foreligger ingen klinisk erfaring med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Aorta- og mitralstenose; obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

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

Primær aldosteronisme

Pasienter med primær aldosteronisme vil vanligvis ikke respondere på antihypertensiva som virker via hemming av renin-angiotensin systemet. Derfor anbefales ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ved slike tilstander.

Metabolske og endokrine effekter

Tiazidbehandling kan nedsette glukosetoleransen. Latent diabetes mellitus kan bli manifest under behandling med tiazider. Irbesartan kan indusere hypoglykemi, spesielt hos diabetespasienter. Monitorering av blodsukker bør vurderes hos pasienter behandlet med insulin eller antidiabetika, og en dosejustering av insulin eller antidiabetika kan være nødvendig hvis indisert (se pkt. 4.5).

Tiazidbehandling er assosiert med økning i kolesterol- og triglyseridnivåer, men med dosen på 12,5 mg som Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inneholder, er imidlertid minimale eller ingen effekter rapportert. Hyperurikemi kan forekomme og symptomatisk urinsyregikt kan utløses hos visse pasienter som får tiazidbehandling.

Elektrolyttforstyrrelser

Som for enhver pasient som får diuretikabehandling, bør elektrolytter i serum kontrolleres regelmessig.

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

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

Derimot vil hyperkalemi kunne oppstå pga irbesartankomponenten av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, spesielt samtidig med nedsatt nyrefunksjon og/eller hjertesvikt og diabetes mellitus. Adekvat monitorering av serumkalium hos risikopasienter anbefales. Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd eller kaliumholdige salterstatninger bør brukes med forsiktighet ved samtidig behandling med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva (se pkt. 4.5).

Det er ikke vist at irbesartan reduserer eller forhindrer diuretikainduert hyponatremi. Kloridmangelen er vanligvis mild og krever sjelden behandling.

Tiazider kan nedsette utskillelsen av kalsium i urinen og gi en forbigående og lett økning av serum kalsium uten kjent feil ved kalsiummetabolismen. Betydelig hyperkalsemi kan være tegn på maskert hyperparatyreoidisme. Tiazider bør seponeres før en utfører utredning av paratyreoidfunksjon.

Tiazider er vist å øke urinutskillelsen av magnesium, som kan resultere i hypomagnesemi.

Litium

Kombinasjon av litium og Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Antidopingtest

Hydroklortiazidinnholdet i dette legemiddelet kan gi positivt analyseresultat i antidoping tester.

Generelt

Hos pasienter hvor vaskulær tonus og nyrefunksjon hovedsakelig avhenger av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f. eks. pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt eller underliggende nyresykdom, inkludert renal arteriestenose), er akutt hypotensjon, azotemi, oliguri eller sjeldnere også akutt nyresvikt, sett ved behandling med ACE-hemmere eller angiotensin II-antagonister som påvirker dette systemet (se pkt. 4.5). Som for ethvert antihypertensivt legemiddel, vil en meget kraftig blodtryksreduksjon hos pasienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulær sykdom kunne resultere i hjerteinfarkt eller hjerneslag.

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

Eksaserbasjoner eller aktivisering av systemisk lupus erythematosus er rapportert ved bruk med tiaziddiuretika.

Det er rapportert om tilfeller av fotosensitivitetsreaksjoner med tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Hvis fotosensitivitetsreaksjon oppstår under behandling anbefales det å seponere behandlingen. Hvis readministrering av diuretikumet anses som nødvendig, anbefales det å beskytte utsatte områder mot solen eller kunstig UVA.

Graviditet

Behandling med Angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonist ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se punkt 4.3 og 4.6).

Koroidal effusjon, akutt myopati og sekundær akutt trangvinkelglaukom

Sulfonamider, eller sulfonamidderivater, kan forårsake idiosynkratiske reaksjoner, som resulterer i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, forbigående myopati og akutt trangvinkelglaukom. Selv om hydroklortiazid er et sulfonamid, har kun isolerte tilfeller av akutt trangvinkelglaukom så langt vært rapportert med hydroklortiazid. Symptomer inkluderer akutt innsettende redusert synsskarphet eller okular smerte og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter legemiddeloppstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Den primære behandlingen er å avbryte inntak av legemiddel så raskt som mulig. Det kan være behov for å vurdere umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling dersom det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Risikofaktorer for utvikling av akutt trangvinkelglaukom kan inkludere sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen (se pkt. 4.8).

Ikke-melanom hudkreft

I to epidemiologiske studier fra det danske «Cancerregister» er det sett en økning i risiko for ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom) i pasienter med høy kumulativ dose av hydroklortiazid (HCTZ).

Fotosensitiserende effekter av HCTZ kan virke som en mulig mekanisme for ikke-melanom hudkreft. Pasienter som tar HCTZ bør informeres om risikoen for ikke-melanom hudkreft, samt rådes til å sjekke huden sin regelmessig for nye lesjoner, og raskt ta kontakt med lege ved mistenksomme hudforandringer. Forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV, bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig beskyttelse for å minimere risikoen for ikke-melanom hudkreft. Mistenksomme hudforandringer bør undersøkes umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikke-melanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av HCTZ revurderes (se også pkt. 4.8).

Akutt respiratorisk toksisitet

Svært sjeldne alvorlige tilfeller av akutt respiratorisk toksisitet, inkludert akutt lungesviktsyndrom (ARDS), har blitt rapportert etter inntak av hydroklortiazid. Lungeødem utvikles typisk innen noen minutter til timer etter inntak av hydroklortiazid. Tidlige symptomer inkluderer dyspné, feber, forverret lungefunksjon og hypotensjon. Hvis akutt lungesviktsyndrom mistenkes, bør Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva seponeres og hensiktsmessig behandling igangsettes. Hydroklortiazid skal ikke gis til pasienter som tidligere har opplevd akutt lungesviktsyndrom etter inntak av hydroklortiazid.

Hjelpestoffer

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre antihypertensive legemidler

Den antihypertensive effekten av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kan økes ved samtidig bruk av andre antihypertensive legemidler. Irbesartan og hydroklortiazid (i doser opp til 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid) er trygt blitt gitt sammen med andre antihypertensiva inkludert kalsiumkanalblokkere og betablokkere. Forutgående behandling med høye doser diuretika kan resultere i volumdepleksjon og risiko for hypotensjon når behandling med irbesartan med eller uten tiaziddiuretika initieres, med mindre volumdepleksjon korrigeres først (se pkt. 4.4).

Legemidler som inneholder aliskiren eller ACE-hemmere

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Litium

Rreversibel økning i serumlitium og toksisitet har vært rapportert ved samtidig behandling med litium og ACE-hemmere. Så langt er lignende effekter rapportert med irbesartan meget sjeldent. Videre er renal utskillelse av litium redusert ved tiazidbehandling slik at risikoen for litiumtoksisitet kan øke med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Derfor anbefales ikke kombinasjonen litium og Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva (se pkt. 4.4). Hvis kombinasjonen anses nødvendig, anbefales nøye monitorering av serumlitium.

Legemidler som påvirker kalium

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

Legemidler som blir påvirket av serumkaliumforstyrrelser

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

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler:

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

Som med ACE-hemmere kan samtidig bruk av angiotensin-II antagonister og NSAIDs føre til økt risiko for forverring av nyrefunksjonen, eventuelt akutt nyresvikt, og økning av serumkalium, spesielt hos pasienter med dårlig nyrefunksjon i anamnesen. Kombinasjonen bør gis med forsiktighet, spesielt hos eldre. Pasienter må få nok væske og man bør vurdere overvåkning av nyrefunksjonen, både etter behandlingsstart og periodisk senere.

Repaglinid

Irbesartan har potensial til å hemme OATP1B1. I en klinisk studie ble det rapportert at irbesartan økte C_{max} og AUC for repaglinid (substrat for OATP1B1) med henholdsvis 1,8 ganger og 1,3 ganger når irbesartan ble administrert 1 time før repaglinid. I en annen studie ble det ikke rapportert om noen relevant farmakokinetisk interaksjon da de to legemidlene ble administrert samtidig. Derfor kan en dosejustering av antidiabetisk behandling, som repaglinid, være nødvendig (se pkt. 4.4).

Ytterligere informasjon om interaksjoner med irbesartan

I kliniske studier ble irbesartans farmakokinetikk ikke påvirket av hydroklortiazid. Irbesartan metaboliseres hovedsakelig via CYP2C9 og i mindre grad via glukuronidering. Ingen signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner ble sett ved samtidig behandling med irbesartan og warfarin, som også metaboliseres via CYP2C9. Effekten av CYP2C9-induktorer som rifampicin på irbesartans farmakokinetikk er ikke vurdert. Digoksins farmakokinetikk ble ikke endret ved samtidig behandling med irbesartan.

Ytterligere informasjon om interaksjoner med hydroklortiazid

Ved samtidig administrering kan følgende legemidler reagere med tiaziddiuretika:

Alkohol: potensering av ortostatisk hypotensjon kan inntre;

Antidiabetika (perorale midler og insulin): dosejustering av det antidiabetiske legemidlet kan bli nødvendig (se pkt. 4.4);

Kolestyramin og kolestipol (resiner): absorpsjonen av hydroklortiazid hemmes av anionbyttende resiner. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva bør tas minimum én time før eller fire timer etter disse legemidlene;

Kortikosteroider, ACTH: tap av elektrolytter, spesielt hypokalemi, kan bli forsterket;

Digitalisglykosider: tiazidindusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan utløse digitalisindusert hjertearytmi (se pkt. 4.4);

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler: administrering av ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler kan redusere den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive effekten av tiazid diuretika hos noen pasienter;

Pressoraminer (f.eks. noradrenalin): effekten av vasopressoriske aminer kan bli nedsatt, men ikke tilstrekkelig til ikke å bruke dem;

Ikke-depolariserende skjelettmuskelrelakserende midler (f.eks. tubokurarin): effekten av ikke-depolariserende skjelettmuskelrelakserende midler kan bli potensert av hydroklortiazid;

Legemidler mot urinsyregikt: doseringsjustering av legemidler mot urinsyregikt kan bli nødvendig ettersom hydroklortiazid kan øke serumurinsyre. Økning i dosen av probenecid eller sulfapyrazon kan bli nødvendig. Samtidig behandling med tiaziddiuretika kan øke insidensen av hypersensitivitetsreaksjoner mot allopurinol;

Kalsiumsalter: tiaziddiuretika kan øke serumkalsium grunnet nedsatt utskillelse. Dersom kalsiumsupplement eller kalsiumsparende legemidler (f.eks. vitamin D) må gis, bør serum kalsium overvåkes og kalsiumdosene justeres i samsvar med dette;

Karbamazepin: samtidig bruk av karbamazepin og hydroklortiazid har blitt forbundet med risiko for symptomatisk hyponatremi. Elektrolytter bør overvåkes ved samtidig bruk. En annen klasse av diuretika bør brukes hvis mulig;

Andre interaksjoner: den hyperglykemiske effekten av betablokkere og diazoksid kan bli forsterket av tiazider. Antikolinerge stoffer (f.eks. atropin, beperiden) kan øke biotilgjengeligheten av diuretika av tiazidtype ved å redusere gastrointestinal motilitet og ventrikkelens tømningshastighet. Tiazider kan øke risikoen for bivirkninger som skyldes amantadin. Tiazider kan redusere den renale utskillelsen av cytotokiske legemidler (f.eks. cyklofosfamid, metotreksat) og potensere deres myelosuppressive effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Angiotensin II-reseptorantagonister

Behandling med AII-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se punkt 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med AII-reseptorantagonister kontraindisert (se punkt 4.3 og 4.4).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av Angiotensin-II reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonist ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for AII-reseptorantagonist i andre og tredje trimester kan medføre føtotoxisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se punkt 5.3).

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AII-reseptorantagonister i andre eller tredje trimester av svangerskapet.

Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt AII-reseptorantagonister under svangerskapet (se punkt 4.3 og 4.4).

Hydroklortiazid

Det er begrenset erfaring med bruk av hydroklortiazid under graviditet, spesielt under første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige. Hydroklortiazid passerer placenta. Basert på hydroklortiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan bruk av dette under andre og tredje trimester påvirke foster-placenta-perfusjonen og medføre føtal eller neonatal ikterus, forstyrrelse av elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

Hydroklortiazid skal ikke brukes ved svangerskapsødem, svangerskapshypertensjon eller preeklampsi på grunn av risiko for redusert plasmavolum og hypoperfusjon til placenta, med mindre sykdomsutviklingen tilsier det.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot essensiell hypertensjon hos gravide kvinner, bortsett fra i sjeldne tilfeller når ingen annen behandling kan gis.

Siden Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inneholder hydroklortiazid, anbefales det ikke i første trimester. Bytte til annen passende behandling bør gjennomføres før planlagt graviditet.

Amming

Angiotensin II-reseptorantagonister

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ved amming, er Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Det er ukjent om irbesartan eller dens metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotter har vist utskillelse av irbesartan eller dens metabolitter i melk (for detaljer se pkt. 5.3).

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid skilles ut i små mengder i morsmelk hos mennesker. Tiazider i høye doser som forårsaker kraftig diurese kan hemme melkeproduksjonen. Bruk av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ved amming anbefales ikke. Dersom Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva brukes ved amming, skal dosen holdes så lav som mulig.

Fertilitet

Irbesartan hadde ingen effekt på fertilitet hos behandlede rotter og deres avkom opp til dosenivåene som fremkalte de første tegn på toksisitet hos foreldrene (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Irbesartan/hydroklortiazid kombinasjon

Av 898 hypertensive pasienter, som i placebokontrollerte studier fikk forskjellige doser irbesartan/hydroklortiazid (doseområde: 37,5 mg/6,25 mg til 300 mg/25 mg), opplevde 29,5 % av pasientene bivirkninger. De vanligst rapporterte bivirkningene var svimmelhet (5,6 %), utmattelse (4,9 %), kvalme/oppkast (1,8 %) og unormal vannlating (1,4 %). I tillegg ble økning i blodureanitrogen (BUN) (2,3 %), kreatinkinase (1,7 %) og kreatinin (1,1 %) også vanligvis sett i studiene.

Tabell 1 viser bivirkningene som ble observert gjennom spontanrapportering og i rapporter fra placebokontrollerte studier.

Forekomsten av bivirkningene som vises nedenfor defineres slik: svært vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

<i>Undersøkelser:</i>	Vanlige:	økninger i urinstoff i blodet (BUN), kreatinin og kreatinkinase
	Mindre vanlige:	reduksjoner i serum kalium og natrium
<i>Hjertesykdommer:</i>	Mindre vanlige:	synkope, hypotensjon, takykardi, ødem
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	Vanlige:	svimmelhet
	Mindre vanlige:	ortostatisk svimmelhet
	Ikke kjent:	hodepine
<i>Sykdommer i øre og labryrint:</i>	Ikke kjent:	tinnitus

<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</i>	Ikke kjent:	hoste
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	Vanlige	kvalme/oppkast
	Mindre vanlige:	diaré
	Ikke kjent:	dyspepsi, dysgeusi
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>	Vanlige:	unormal vannlating
	Ikke kjent:	nedsatt nyrefunksjon inkludert isolerte tilfeller av nyresvikt hos risikopasienter (se pkt. 4.4)
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	Mindre vanlige:	hevelse i ekstremitetene
	Ikke kjent:	artralgi, myalgi
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>	Ikke kjent:	hyperkalemi
<i>Karsykdommer:</i>	Mindre vanlige:	rødming
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	Vanlige	tretthet
<i>Forstyrrelser i immunsystemet:</i>	Ikke kjent:	tilfeller av hypersensitivitetsreaksjoner slik som angioødem, utslett, urtikaria
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	Mindre vanlige:	gulst
	Ikke kjent:	hepatitt, unormal leverfunksjon
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:</i>	Mindre vanlige:	sexuell dysfunksjon, forandringer i libido

Tilleggsinformasjon om de individuelle komponentene

I tillegg til bivirkningene ovenfor for kombinasjonsproduktet, kan andre bivirkninger som tidligere er rapportert med en av de individuelle komponentene være en potensiell bivirkning av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Tabell 2 og 3 under viser bivirkninger som er rapportert for de individuelle komponentene i Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Tabell 2: Bivirkninger som er rapportert ved bruk av **irbesartan** alene

<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Ikke kjent:	anemi, trombocytopeni
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	Mindre vanlige:	brystmerter
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Ikke kjent:	anafylaktisk reaksjon inkludert anafylaktisk sjokk
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>	Ikke kjent:	hypoglykemi

Tabell 3: Bivirkninger som er rapportert ved bruk av **hydroklortiazid** alene

<i>Undersøkelser:</i>	Ikke kjent:	elektrolyttforstyrrelser (inkludert hypokalemi og hyponatremi, se pkt. 4.4), hyperurikemi, glykosuri, hyperglykemi, økning av kolesterol og triglyserider
<i>Hjertesykdommer:</i>	Ikke kjent:	hjerterytmeforstyrrelser
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer:</i>	Ikke kjent:	aplastisk anemi, benmargdepresjon, nøytropeni/agranulocytose, hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	Ikke kjent:	vertigo, parestesi, ørhet, rastløshet
<i>Øyesykdommer:</i>	Ikke kjent:	forbigående tåkesyn, xantopsi, akutt myopati og sekundær akutt trangvinkelglaukom, koroidal effusjon
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</i>	Svært sjeldne:	akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)
	Ikke kjent:	

		respiratorisk distress (inkludert pneumoni og lungeødem)
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	Ikke kjent:	pankreatitt, anoreksi, diaré, forstoppelse, magebesvær, sialadenitt, redusert appetitt
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>	Ikke kjent:	interstitiell nefritt, nedsatt nyrefunksjon
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>	Ikke kjent:	anafylaktiske reaksjoner, toksisk epidermal nekrolyse, nekrotiserende angitt (vaskulitt, kutan vaskulitt), kutan lupus erytematosuslignende reaksjoner, reaktivering av kutan lupus erytematosus, fotosensitivitetsreaksjoner, utslett, urtikaria
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	Ikke kjent:	svakhet, muskelspasmer
<i>Karsykdommer:</i>	Ikke kjent:	postural hypotensjon
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	Ikke kjent:	feber
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	Ikke kjent:	gulsott (intrahepatisk kolestatisk gulsott)
<i>Psykiatriske lidelser:</i>	Ikke kjent:	depresjon, søvnforstyrrelser
<i>Ondartet svulst, malign og uspesifisert (inkludert cyster og polypper)</i>	Ikke kjent:	ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom)

Ikke-melanom hudkreft

Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ingen spesiell informasjon foreligger mht. behandling av overdose med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Pasienten bør overvåkes nøye, og behandlingen bør være symptomatisk og understøttende. Behandlingen avhenger av tiden siden inntak og alvorlighetsgraden av symptomene. Foreslåtte tiltak inkluderer indusering av brekninger og/eller ventrikkelskylling. Aktivt kull kan være nyttig i behandling av overdose. Serum elektrolytter og kreatinin bør kontrolleres hyppig. Dersom hypotensjon opptrer, bør pasienten plasseres i liggende stilling og gis hurtig tilførsel av salt- og volumerstatning.

Den mest sannsynlige manifestasjonen av overdose med irbesartan forventes å være hypotensjon og takykardi; bradykardi kan også opptre.

Overdose med hydroklortiazid er assosiert med elektrolytttap (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) og dehydrering som skyldes stor diurese. De vanligste tegn og symptomer på overdose er kvalme og somnolens. Hypokalemi kan føre til muskelspasmer og/eller forsterke hjerterytmeforstyrrelser assosiert med samtidig behandling med digitalisglykosider eller visse antiarytmika.

Irbesartan fjernes ikke ved hemodialyse. I hvilken grad hydroklortiazid fjernes ved hemodialyse, er ikke avklart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: angiotensin II-reseptorblokkere (ARB) og diuretika, ATC kode: C09D A04.

Virkningsmekanisme

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er en kombinasjon av en angiotensin-II reseptor antagonist, irbesartan, og et tiaziddiuretikum, hydroklortiazid. Kombinasjonen av disse to komponentene gir additiv antihypertensiv effekt og reduserer blodtrykket mer enn hver av de to komponentene alene.

Irbesartan er en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II reseptor (subtype AT₁) antagonist. Den forventes å blokkere alle reaksjoner mediert av angiotensin-II via AT₁ reseptoren, uavhengig av kilde eller syntesevei av angiotensin-II. Den selektive hemmingen av angiotensin-II (AT₁)-reseptorene resulterer i en økning i plasmanivå av renin og angiotensin-II, samt en reduksjon i plasma aldosteronkonsentrasjonen. Serumkalium blir ikke signifikant påvirket av irbesartan alene ved de anbefalte doser hos pasienter uten risiko for elektrolyttforstyrrelser (se pkt. 4.4 og 4.5). Irbesartan hemmer ikke ACE (kininase-II), et enzym som genererer angiotensin-II og også bryter ned bradykinin til inaktive metabolitter. Irbesartan krever ingen metabolsk aktivering for å bli aktiv.

Hydroklortiazid er et tiaziddiuretikum. Den antihypertensive virkningsmekanismen til tiaziddiuretika er ikke fullstendig kjent. Tiazider påvirker renale tubulære mekanismer for reabsorpsjon av elektrolytter ved å direkte øke utskillelsen av natrium og klorid i omtrent like mengder. Den diuretiske effekten av hydroklortiazid reduserer plasmavolumet, øker plasmareninaktiviteten, øker aldosteronsekresjon, med påfølgende økning i utskillelse av kalium og bikarbonat i urinen samt reduksjon i serumkalium. Sannsynligvis via blokade av renin-angiotensin-aldosteron systemet, kan samtidig behandling med irbesartan reversere kaliumtapet assosiert med disse diuretika. Med hydroklortiazid starter diuresen i løpet av 2 timer, og maksimal effekt opptrer etter ca. 4 timer, mens effekten varer i ca. 6-12 timer.

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

Begrensede kliniske data (7 av 22 pasienter) antyder at pasienter som ikke er kontrollert med 300 mg/12,5 mg kombinasjonen kan respondere på opptitrering til 300 mg/25 mg. Det ble observert en blodtrykkssenkende effekt på både det systoliske (SBT) og diastoliske blodtrykket (DBT) hos disse pasientene (hhv 13,3 og 8,3 mmHg).

Dosering en gang daglig med 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid ga gjennomsnittlig laveste verdi for systolisk/diastolisk placebokorrigert blodtrykksreduksjon på 12,9/6,9 mmHg (24 timer etter dosering) hos pasienter med mild til moderat hypertensjon. Maksimal effekt opptrådte etter 3-6 timer. Vurdert med ambulatorisk blodtrykksmåling ga kombinasjonen 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid en gang daglig jevn reduksjon i blodtrykket over 24 timer med gjennomsnittlig 24-timers placebokorrigert systolisk/diastolisk reduksjon på 15,8/10,0 mmHg. Med ambulatorisk blodtrykksmåling var minste til høyeste effekt med irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg på 100 %. Målt ved legebesøk var minste til høyeste effekt på hhv. 68 % og 76 % med irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg og 300 mg/12,5 mg. Disse effektene over 24 timer ble registrert uten at blodtrykket ble senket uforholdsmessig mye ved maksimal blodtrykkreduksjon og er forenlig med sikker og effektiv blodtrykksreduksjon med doseringsintervall en gang daglig. Hos pasienter som ikke var adekvat kontrollert med 25 mg hydroklortiazid alene, ga tillegg av irbesartan en

ytterligere gjennomsnittlig placebosubtrahert systolisk/diastolisk blodtrykkreduksjon på 11,1/7,2 mmHg.

Den blodtrykksreducerende effekten av irbesartan i kombinasjon med hydroklortiazid er merkbar allerede etter første dose og øker ytterligere i løpet av 1-2 uker med maksimal effekt etter 6-8 uker. I langtids oppfølgingsstudier var effekten av irbesartan/hydroklortiazid opprettholdt etter mer enn ett år. Selv om rebound hypertensjon ikke er spesielt undersøkt med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, har dette ikke vært sett hverken med irbesartan eller hydroklortiazid.

Effekten av kombinasjonen irbesartan og hydroklortiazid på morbiditet og mortalitet er ikke undersøkt. Epidemiologiske studier har vist at langtidsbehandling med hydroklortiazid reduserer risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Det er ingen alders- eller kjønnsforskjell i respons på irbesartan/hydroklortiazid. Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin systemet, har fargede pasienter med hypertensjon betydelig mindre virkning av irbesartan monoterapi. Når irbesartan administreres samtidig med en lav dose hydroklortiazid (f.eks. 12,5 mg daglig), nærmer den antihypertensive effekten seg hos fargede pasienter den en ser hos ikke-fargede pasienter.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av irbesartan/hydroklortiazid som initial terapi for alvorlig hypertensjon (definert som SeDBP \geq 110 mmHg) ble evaluert i en multisenter, randomisert, dobbelt-blind, 8-ukers, parallell-arm studie med aktiv kontroll. Totalt 697 pasienter ble randomisert i et 2:1 forhold til enten irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg eller irbesartan 150 mg og opptitrert (før måling av respons av den lave dosen) etter en uke til irbesartan/hydroklortiazid 300 mg/25 mg eller irbesartan 300 mg.

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

Det primære endepunktet i studien var å sammenligne andelen pasienter som har nådd behandlingsmålet (SeDBP $<$ 90 mmHg) etter 5 uker. 47,2 % av pasientene med kombinasjonsbehandling nådde behandlingsmålet sammenlignet med 33,2 % av pasientene behandlet med irbesartan alene ($p = 0,0005$). Gjennomsnittlig baseline blodtrykk var omtrent 172/113 mmHg i hver behandlingsarm, og reduksjon i SeSBP/SeDBP etter fem uker var 30,8/24,0 mmHg og 21,1/19,3 mmHg for henholdsvis irbesartan/hydroklortiazid og irbesartan ($p < 0,0001$).

Typen og insidensen av bivirkninger rapportert for pasienter behandlet med kombinasjon var sammenlignbar med bivirkningene for pasienter på monoterapi. I løpet av den åtte uker lange behandlingsperioden var det ingen rapporterte tilfeller av synkope i noen av behandlingsgruppene. Det var henholdsvis 0,6 % og 0 % pasienter med hypotensjon og 2,8 % og 3,1 % pasienter med svimmelhet som bivirkning i kombinasjons- og monoterapigruppene.

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)). ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati. Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

Ikke-melanom hudkreft

Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft. En studie omfattet en populasjon bestående av 71 533 tilfeller av basalcellekarsinom (BCC) og 8629 tilfeller av epitelcellekarsinom (SCC). Begge gruppene ble sammenlignet med henholdsvis 1 430 833 og 172 462 befolkningskontroller. Høy bruk av HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg kumulativ dose) ble assosiert med justert odds ratio (OR) på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) for BCC og SCC. En annen studie viste en mulig sammenheng mellom leppekreft (SCC) og eksponering for HCTZ: 633 tilfeller av leppekreft ble sammenlignet med 63 067 befolkningskontroller ved bruk av en parvis matching strategi. Studien demonstrerte at risikoen økte med økende kumulativ dose, med en justert OR på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6), økende til OR på 3,9 (3,0-4,9) ved høy bruk (~25 000 mg) og OR på 7,7 (5,7-10,5) for den høyeste kumulative dosen (~100 000 mg) (se også pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Samtidig behandling med hydroklortiazid og irbesartan har ingen effekt på farmakokinetikken til noen av legemidlene.

Absorpsjon

Irbesartan og hydroklortiazid er peroralt virksomme stoffer og krever ikke biotransformasjon for å bli aktive. Etter peroral administrering av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er den absolutte biotilgjengeligheten for irbesartan 60-80 % og for hydroklortiazid 50-80 %. Mat påvirker ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentivas biotilgjengelighet. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 1,5-2 timer etter peroral administrering for irbesartan og 1-2,5 timer for hydroklortiazid.

Distribusjon

Plasmaproteinbinding av irbesartan er ca. 96 % med neglisjerbar binding til cellulære blodkomponenter. Distribusjonsvolumet til irbesartan er 53-93 liter. Hydroklortiazid er 68 % proteinbundet i plasma og distribusjonsvolumet er 0,83-1,14 l/kg.

Linearitet/ikke-linearitet

Irbesartan har en lineær og doseproporsjonal farmakokinetikk i doseområdet 10 til 600 mg. En relativt mindre økning i absorpsjon ble registrert i doser utover 600 mg. Mekanismen for dette er ikke kjent. Total og renal clearance er henholdsvis 157-176 ml/min. og 3,0-3,5 ml/min. Terminal eliminasjonshalveringstid for irbesartan er 11-15 timer. Steady-state plasmakonsentrasjon oppnås i løpet av 3 dager etter start med dosering é gang daglig. Begrenset akkumulering av irbesartan (< 20 %) er observert i plasma etter gjentatt é gang daglig dosering. I en studie ble det observert noe høyere plasmakonsentrasjon av irbesartan hos kvinnelige hypertensjonspasienter. Imidlertid var det ingen forskjell i halveringstid og akkumulering av irbesartan. Ingen doseringsjustering er nødvendig hos kvinnelige pasienter. Irbesartans AUC og C_{maks} verdier var også noe høyere hos eldre personer (≥ 65 år) sammenliknet med yngre personer (18-40 år). Imidlertid var ikke terminal halveringstid signifikant endret. Ingen doseringsjustering er nødvendig hos eldre. Gjennomsnittlig plasmahalveringstid for hydroklortiazid rapporteres å være i området 5-15 timer.

Biotransformasjon

Etter peroral eller intravenøs administrasjon av ¹⁴C irbesartan, er 80-85 % av plasmaradioaktivitet forårsaket av uforandret irbesartan. Irbesartan metaboliseres i leveren via glukuronidkonjugering og oksidering. Hovedmetabolitten i blodsirkulasjonen er irbesartanlukuronid (ca. 6 %). *In vitro* studier indikerer at irbesartan primært oksideres av cytokrom P450-enzymet CYP2C9; isoenzym CYP3A4 har neglisjerbar effekt.

Eliminasjon

Irbesartan og dets metabolitter elimineres både biliært og renalt. Etter peroral eller intravenøs administrasjon av ¹⁴C irbesartan gjenfinnes omkring 20 % av radioaktiviteten i urinen og resten i feces. Mindre enn 2 % av dosen utskilles i urinen som uforandret irbesartan. Hydroklortiazid metaboliseres ikke, men elimineres hurtig via nyrene. Minst 61 % av en peroral dose elimineres uforandret i løpet av 24 timer. Hydroklortiazid krysser placenta og utskilles i brystmelk, men passerer ikke blod-hjerne barrieren.

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med mild til moderat cirrhose er irbesartans farmakokinetiske parametre ikke signifikant endret. Studier er ikke utført hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Irbesartan/hydroklortiazid

Potensiell toksisitet av kombinasjonen irbesartan/hydroklortiazid ble evaluert i rotter og macaque-aper i studier med varighet opp til 6 mnd. Det ble ikke observert noen toksikologiske funn med relevans til human terapeutisk bruk.

Følgende forandringer, observert hos rotter og macaque-aper som fikk irbesartan/hydroklortiazid kombinasjonen som 10/10 og 90/90 mg/kg/dag, ble også sett med ett av de to legemidlene alene og/eller var sekundært til reduksjon i blodtrykket (ingen signifikante toksikologiske interaksjoner ble observert):

- nyreforandringer, karakterisert ved en lett økning i serum urea og kreatinin og hyperplasi/hypertrofi av det juxtaglomerulære apparat, noe som er en direkte konsekvens av irbesartans interaksjon med renin-angiotensin systemet.
- lett reduksjon i erytrocyttparametre (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit)
- fargeforandring, sår og fokal nekrose av mageslimhinnen ble observert hos noen få rotter i en 6 mnd. toksisitetstudie med irbesartan 90 mg/kg/dag, hydroklortiazid 90 mg/kg/dag og irbesartan/hydroklortiazid 10/10 mg/kg/dag. Disse lesjonene ble ikke observert hos aper;
- fall i serumkalium som skyldes hydroklortiazid som delvis ble forebygget da hydroklortiazid ble gitt i kombinasjon med irbesartan.

De fleste av effektene ovenfor synes å være en følge av irbesartans farmakologiske aktivitet (blokkade av angiotensin-II induisert hemming av reninfrisettelse med stimulering av reninproduserende celler), og dette sees også med angiotensin konvertasehemmere. Disse funnene synes ikke å ha noen relevans for bruk i terapeutiske doser av irbesartan/hydroklortiazid hos mennesker.

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

Det var ingen holdepunkter for mutagenitet eller klastogenitet med kombinasjonen irbesartan/hydroklortiazid. Det karsinogene potensialet av irbesartan og hydroklortiazid i kombinasjon er ikke evaluert i dyrestudier.

Irbesartan

Det foreligger ingen tegn på unormal systemisk eller målorgantoksisitet ved klinisk relevante doser. I ikke-kliniske sikkerhetsstudier har høye doser av irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos rotter og ≥ 100 mg/kg/dag hos aper) forårsaket en reduksjon i erytrocyttparametre (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit). Ved svært høye doser (≥ 500 mg/kg/dag) induiserte irbesartan degenerative forandringer i nyrene (som interstitiell nefritt, tubulær distensjon, basofile tubuli, økt plasmakonsentrasjon av urea og kreatinin) hos rotter og aper. Dette anses å være sekundært til den hypotensive effekten av legemidlet som medfører redusert nyregjennomblødning. Videre induiserte irbesartan hyperplasi/hypertrofi av de juxtaglomerulære celler (hos rotter ved ≥ 90 mg/kg/dag, hos aper ≥ 10 mg/kg/dag). Alle disse forandringene ble ansett å være en følge av irbesartans farmakologiske effekt. Ved terapeutiske doser av irbesartan hos menneske synes denne hyperplasien/hypertrofien av de juxtaglomerulære cellene ikke å ha noen relevans.

Det var ingen holdepunkter for mutagenitet, klastogenitet eller karsinogenitet.

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

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

Hydroklortiazid

Tvetydige tegn på gentoksisitet eller karsinogenisitet ble funnet i noen eksperimentelle modeller.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Mikrokrystallinsk cellulose
Krysskarmellosenatrium
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat
Kolloidal vannholdig silika
Pregelatinisert maisstivelse
Rødt og gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares over 30°C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Esker med 14 tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.
Esker med 28 tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.
Esker med 56 tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.
Esker med 98 tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.
Esker med 56 x 1 tabletter i PVC/PVDC/Perforerte aluminium endose blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tjekkia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/377/006-010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første Markedsføringstillatelse: 19. januar 2007
Dato for siste fornyelse: 27. februar 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjert tablett inneholder 38,5 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Ferskenfarget, bikonveks, oval-formet med et hjerte trykt på den ene siden og tallet 2875 trykt på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon.

Denne fastdosekombinasjonen er indisert hos voksne pasienter hvor blodtrykket ikke er adekvat kontrollert med irbesartan eller hydroklortiazid alene (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kan tas en gang daglig, til eller utenom måltider.

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

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

- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg kan gis til pasienter hvor blodtrykket ikke er adekvat kontrollert med hydroklortiazid eller irbesartan 150 mg alene;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg kan gis til pasienter som ikke er tilfredsstillende kontrollert med irbesartan 300 mg eller Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg kan gis til pasienter som ikke er tilfredsstillende kontrollert med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg.

Doser høyere enn 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid en gang daglig anbefales ikke.

Om nødvendig kan Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gis sammen med et annet legemiddel mot hypertensjon (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Pga. hydroklortiazidkomponenten anbefales ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min). Loop-diuretika bør velges framfor tiazider til disse pasientene. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon hvor kreatinin clearance er \geq 30 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er ikke indisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Tiazider bør brukes med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon. Ingen doseringsjustering av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Eldre

Ingen doseringsjustering av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er nødvendig hos eldre.

Pediatrik populasjon

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva anbefales ikke brukt hos barn og ungdom på grunn av at sikkerhet og effekt ennå ikke har blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller andre sulfonamidderiverte substanser (hydroklortiazid er en sulfonamidderivert substans)
- Graviditet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min)
- Refraktær hypokalemi, hyperkalsemi
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose og kolestase
- Samtidig bruk av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypotensjon - volumdepleterte pasienter

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

Renal arteriestenose – renovaskulær hypertensjon

Det er økt risiko for alvorlig hypotensjon og nyreinsuffisiens når pasienter med bilateral renal arteriestenose eller stenose i arterien til en enkelt fungerende nyre behandles med angiotensin konvertasehemmere eller angiotensin-II reseptor antagonist. Selv om dette ikke er dokumentert for Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, kan man forvente en lignende effekt.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplanterte

Når Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, anbefales periodisk monitorering av kalium, kreatinin og urinsyre i serum. Erfaring mangler vedrørende administrering av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva hos pasienter med nylig gjennomgått nyretransplantasjon. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3). Tiaziddiuretisk azotemi kan opptre hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ingen doseringsjustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon hvor kreatinin clearance er ≥ 30 ml/min. Imidlertid bør forsiktighet utvises hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance ≥ 30 ml/min, men < 60 ml/min) som får denne fastdosekombinasjonen.

Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel

blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1). Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Nedsatt leverfunksjon

Tiazider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom, ettersom mindre endringer i væske- og elektrolyttbalansen kan utløse hepatisk koma. Det foreligger ingen klinisk erfaring med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Aorta- og mitralstenose; obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

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

Primær aldosteronisme

Pasienter med primær aldosteronisme vil vanligvis ikke respondere på antihypertensiva som virker via hemming av renin-angiotensin systemet. Derfor anbefales ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ved slike tilstander.

Metabolske og endokrine effekter

Tiazidbehandling kan nedsette glukosetoleransen. Latent diabetes mellitus kan bli manifest under behandling med tiazider. Irbesartan kan indusere hypoglykemi, spesielt hos diabetespasienter. Monitorering av blodsukker bør vurderes hos pasienter behandlet med insulin eller antidiabetika, og en dosejustering av insulin eller antidiabetika kan være nødvendig hvis indisert (se pkt. 4.5).

Tiazidbehandling er assosiert med økning i kolesterol- og triglyseridnivåer, men med dosen på 12,5 mg som Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inneholder, er imidlertid minimale eller ingen effekter rapportert.

Hyperurikemi kan forekomme og symptomatisk urinsyregikt kan utløses hos visse pasienter som får tiazidbehandling.

Elektrolyttforstyrrelser

Som for enhver pasient som får diuretikabehandling, bør elektrolytter i serum kontrolleres regelmessig.

Tiazider, inkludert hydroklortiazid, kan gi væske- eller elektrolyttforstyrrelse (hypokalemi, hyponatremi og hypokloremisk alkalose). Varselsignaler på væske- eller elektrolyttforstyrrelser er munntørrehet, tørste, slapphet, døsighet, søvnløshet, rastløshet, muskelsmerter eller -kramper, muskeltretthet, hypotensjon, oliguri, tachykardi og gastrointestinale forstyrrelser som kvalme og oppkast.

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

Derimot vil hyperkalemi kunne oppstå pga irbesartankomponenten av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, spesielt samtidig med nedsatt nyrefunksjon og/eller hjertesvikt og diabetes mellitus. Adekvat monitorering av serumkalium hos risikopasienter anbefales. Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd eller kaliumholdige salterstatninger bør brukes med forsiktighet ved samtidig behandling med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva (se pkt. 4.5).

Det er ikke vist at irbesartan reduserer eller forhindrer diuretikainduert hyponatremi. Kloridmangelen er vanligvis mild og krever sjelden behandling.

Tiazider kan nedsette utskillelsen av kalsium i urinen og gi en forbigående og lett økning av serum kalsium uten kjent feil ved kalsiummetabolismen. Betydelig hyperkalsemi kan være tegn på maskert hyperparatyreoidisme. Tiazider bør seponeres før en utfører utredning av paratyreoidfunksjon.

Tiazider er vist å øke urinutskillelsen av magnesium, som kan resultere i hypomagnesemi.

Litium

Kombinasjon av litium og Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Antidopingtest

Hydroklortiazidinnholdet i dette legemiddelet kan gi positivt analyseresultat i antidoping tester.

Generelt

Hos pasienter hvor vaskulær tonus og nyrefunksjon hovedsakelig avhenger av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f. eks. pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt eller underliggende nyresykdom, inkludert renal arteriestenose), er akutt hypotensjon, azotemi, oliguri eller sjeldnere også akutt nyresvikt, sett ved behandling med ACE-hemmere eller angiotensin II-antagonister som påvirker dette systemet (se pkt. 4.5). Som for ethvert antihypertensivt legemiddel, vil en meget kraftig blodtryksreduksjon hos pasienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulær sykdom kunne resultere i hjerteinfarkt eller hjerneslag.

Hypersensitivitetsreaksjoner mot hydroklortiazid kan opptre hos pasienter med eller uten allergi eller bronkial astma i anamnesen, men er mer sannsynlig hos pasienter med en slik sykehistorie. Eksaserbasjoner eller aktivering av systemisk lupus erythematosus er rapportert ved bruk med tiaziddiuretika.

Det er rapportert om tilfeller av fotosensitivitetsreaksjoner med tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Hvis fotosensitivitetsreaksjon oppstår under behandling anbefales det å seponere behandlingen. Hvis readministrering av diuretikumet anses som nødvendig, anbefales det å beskytte utsatte områder mot solen eller kunstig UVA.

Graviditet

Behandling med Angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonist ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se punkt 4.3 og 4.6).

Koroidal effusjon, akutt myopati og sekundær akutt trangvinkelglaukom

Sulfonamider, eller sulfonamidderivater, kan forårsake idiosynkratiske reaksjoner, som resulterer i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, forbigående myopati og akutt trangvinkelglaukom. Selv om hydroklortiazid er et sulfonamid, har kun isolerte tilfeller av akutt trangvinkelglaukom så langt vært rapportert med hydroklortiazid. Symptomer inkluderer akutt innsettende redusert synsskarphet eller okular smerte og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter legemiddeloppstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Den primære behandlingen er å avbryte inntak av legemiddel så raskt som mulig. Det kan være behov for å vurdere umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling dersom det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Risikofaktorer for utvikling av akutt trangvinkelglaukom kan inkludere sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen (se pkt. 8).

Ikke-melanom hudkreft

I to epidemiologiske studier fra det danske «Cancerregister» er det sett en økning i risiko for ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom) i pasienter med høy kumulativ dose av hydroklortiazid (HCTZ).

Fotosensitiserende effekter av HCTZ kan virke som en mulig mekanisme for ikke-melanom hudkreft. Pasienter som tar HCTZ bør informeres om risikoen for ikke-melanom hudkreft, samt rådes til å sjekke huden sin regelmessig for nye lesjoner, og raskt ta kontakt med lege ved mistenksomme hudforandringer. Forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV, bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig beskyttelse for å minimere risikoen for ikke-melanom hudkreft. Mistenksomme hudforandringer bør undersøkes umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikke-melanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av HCTZ revurderes (se også pkt. 4.8).

Akutt respiratorisk toksisitet

Svært sjeldne alvorlige tilfeller av akutt respiratorisk toksisitet, inkludert akutt lungesviktsyndrom (ARDS), har blitt rapportert etter inntak av hydroklortiazid. Lungeødem utvikles typisk innen noen

minutter til timer etter inntak av hydroklortiazid. Tidlige symptomer inkluderer dyspné, feber, forverret lungefunksjon og hypotensjon. Hvis akutt lungesviktsyndrom mistenkes, bør Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva seponeres og hensiktsmessig behandling igangsettes. Hydroklortiazid skal ikke gis til pasienter som tidligere har opplevd akutt lungesviktsyndrom etter inntak av hydroklortiazid.

Hjelpestoffer

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre antihypertensive legemidler

Den antihypertensive effekten av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kan økes ved samtidig bruk av andre antihypertensive legemidler. Irbesartan og hydroklortiazid (i doser opp til 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid) er trygt blitt gitt sammen med andre antihypertensiva inkludert kalsiumkanalblokkere og betablokkere. Forutgående behandling med høye doser diuretika kan resultere i volumdepleksjon og risiko for hypotensjon når behandling med irbesartan med eller uten tiaziddiuretika initieres, med mindre volumdepleksjon korrigeres først (se pkt. 4.4).

Legemidler som inneholder aliskiren eller ACE-hemmere

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Litium

Reversibel økning i serumlitium og toksisitet har vært rapportert ved samtidig behandling med litium og ACE-hemmere. Så langt er lignende effekter rapportert med irbesartan meget sjeldent. Videre er renal utskillelse av litium redusert ved tiazidbehandling slik at risikoen for litiumtoksisitet kan øke med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Derfor anbefales ikke kombinasjonen litium og Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva (se pkt. 4.4). Hvis kombinasjonen anses nødvendig, anbefales nøye monitorering av serumlitium.

Legemidler som påvirker kalium

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

Legemidler som blir påvirket av serumkaliumforstyrrelser

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

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler

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

Som med ACE-hemmere kan samtidig bruk av angiotensin-II antagonist og NSAIDs føre til økt risiko for forverring av nyrefunksjonen, eventuelt akutt nyresvikt, og økning av serumkalium, spesielt hos pasienter med dårlig nyrefunksjon i anamnesen. Kombinasjonen bør gis med forsiktighet, spesielt hos eldre. Pasienter må få nok væske og man bør vurdere overvåkning av nyrefunksjonen, både etter behandlingsstart og periodisk senere.

Repaglinid

Irbesartan har potensial til å hemme OATP1B1. I en klinisk studie ble det rapportert at irbesartan økte C_{max} og AUC for repaglinid (substrat for OATP1B1) med henholdsvis 1,8 ganger og 1,3 ganger når irbesartan ble administrert 1 time før repaglinid. I en annen studie ble det ikke rapportert om noen relevant farmakokinetisk interaksjon da de to legemidlene ble administrert samtidig. Derfor kan en dosejustering av antidiabetisk behandling, som repaglinid, være nødvendig (se pkt. 4.4)

Ytterligere informasjon om interaksjoner med irbesartan

I kliniske studier ble irbesartans farmakokinetikk ikke påvirket av hydroklortiazid. Irbesartan metaboliseres hovedsakelig via CYP2C9 og i mindre grad via glukuronidering. Ingen signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner ble sett ved samtidig behandling med irbesartan og warfarin, som også metaboliseres via CYP2C9. Effekten av CYP2C9-induktorer som rifampicin på irbesartans farmakokinetikk er ikke vurdert. Digoksins farmakokinetikk ble ikke endret ved samtidig behandling med irbesartan.

Ytterligere informasjon om interaksjoner med hydroklortiazid

Ved samtidig administrering kan følgende legemidler reagere med tiaziddiuretika:

Alkohol: potensering av ortostatisk hypotensjon kan inntre;

Antidiabetika (perorale midler og insulin): dosejustering av det antidiabetiske legemidlet kan bli nødvendig (se pkt. 4.4);

Kolestyramin og kolestipol (resiner): absorpsjonen av hydroklortiazid hemmes av anionbyttende resiner. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva bør tas minimum én time før eller fire timer etter disse legemidlene;

Kortikosteroider, ACTH: tap av elektrolytter, spesielt hypokalemi, kan bli forsterket;

Digitalisglykosider: tiazidindusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan utløse digitalisindusert hjertearytmi (se pkt. 4.4);

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler: administrering av ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler kan redusere den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive effekten av tiazid diuretika hos noen pasienter;

Pressoraminer (f.eks. noradrenalin): effekten av vasopressoriske aminer kan bli nedsatt, men ikke tilstrekkelig til ikke å bruke dem;

Ikke-depolariserende skjelettmuskelrelakserende midler (f.eks. tubokurarin): effekten av ikke-depolariserende skjelettmuskelrelakserende midler kan bli potensert av hydroklortiazid;

Legemidler mot urinsyregikt: doseringsjustering av legemidler mot urinsyregikt kan bli nødvendig ettersom hydroklortiazid kan øke serumurinsyre. Økning i dosen av probenecid eller sulfipyrazon kan bli nødvendig. Samtidig behandling med tiaziddiuretika kan øke insidensen av hypersensitivitetsreaksjoner mot allopurinol;

Kalsiumsalter: tiaziddiuretika kan øke serumkalsium grunnet nedsatt utskillelse. Dersom kalsiumsupplement eller kalsiumsparende legemidler (f.eks. vitamin D) må gis, bør serum kalsium overvåkes og kalsiumdosene justeres i samsvar med dette;

Karbamazepin: samtidig bruk av karbamazepin og hydroklortiazid har blitt forbundet med risiko for symptomatisk hyponatremi. Elektrolytter bør overvåkes ved samtidig bruk. En annen klasse av diuretika bør brukes hvis mulig;

Andre interaksjoner: den hyperglykemiske effekten av betablokkere og diazoksid kan bli forsterket av tiazider. Antikolinerge stoffer (f.eks. atropin, beperiden) kan øke biotilgjengeligheten av diuretika av tiazidtype ved å redusere gastrointestinal motilitet og ventrikkelens tømningshastighet. Tiazider kan øke risikoen for bivirkninger som skyldes amantadin. Tiazider kan redusere den renale utskillelsen av cytotokiske legemidler (f.eks. cyklofosamid, metotreksat) og potensere deres myelosuppressive effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Angiotensin II-reseptorantagonister

Behandling med AII-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se punkt 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med AII-reseptorantagonister kontraindisert (se punkt 4.3 og 4.4).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av Angiotensin-II reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonist ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for AII-reseptorantagonist i andre og tredje trimester kan medføre føtotoxisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se punkt 5.3).

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AII-reseptorantagonister i andre eller tredje trimester av svangerskapet.

Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt AII-reseptorantagonister under svangerskapet (se punkt 4.3 og 4.4).

Hydroklortiazid

Det er begrenset erfaring med bruk av hydroklortiazid under graviditet, spesielt under første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige. Hydroklortiazid passerer placenta. Basert på hydroklortiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan bruk av dette under andre og tredje trimester påvirke foster-placenta-perfusjonen og medføre føtal eller neonatal ikterus, forstyrrelse av elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

Hydroklortiazid skal ikke brukes ved svangerskapsødem, svangerskapshypertensjon eller preeklampsi på grunn av risiko for redusert plasmavolum og hypoperfusjon til placenta, med mindre sykdomsutviklingen tilsier det.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot essensiell hypertensjon hos gravide kvinner, bortsett fra i sjeldne tilfeller når ingen annen behandling kan gis.

Siden Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inneholder hydroklortiazid, anbefales det ikke i første trimester. Bytte til annen passende behandling bør gjennomføres før planlagt graviditet.

Amming

Angiotensin II-reseptorantagonister

Etttersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ved amming, er Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte

behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Det er ukjent om irbesartan eller dens metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotter har vist utskillelse av irbesartan eller dens metabolitter i melk (for detaljer se pkt. 5.3).

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid skilles ut i små mengder i morsmelk hos mennesker. Tiazider i høye doser som forårsaker kraftig diurese kan hemme melkeproduksjonen. Bruk av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ved amming anbefales ikke. Dersom Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva brukes ved amming, skal dosen holdes så lav som mulig.

Fertilitet

Irbesartan hadde ingen effekt på fertilitet hos behandlede rotter og deres avkom opp til dosenivåene som fremkalte de første tegn på toksisitet hos foreldrene (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Irbesartan/hydroklortiazid kombinasjon

Av 898 hypertensive pasienter, som i placebokontrollerte studier fikk forskjellige doser irbesartan/hydroklortiazid (doseområde: 37,5 mg/6,25 mg til 300 mg/25 mg), opplevde 29,5 % av pasientene bivirkninger. De vanligst rapporterte bivirkningene var svimmelhet (5,6 %), utmattelse (4,9 %), kvalme/oppkast (1,8 %) og unormal vannlating (1,4 %). I tillegg ble økning i blodureanitrogen (BUN) (2,3 %), kreatinkinase (1,7 %) og kreatinin (1,1 %) også vanligvis sett i studiene.

Tabell 1 viser bivirkningene som ble observert gjennom spontanrapportering og i rapporter fra placebokontrollerte studier.

Forekomsten av bivirkningene som vises nedenfor defineres slik: svært vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

<i>Undersøkelser:</i>	Vanlige:	økninger i urinstoff i blodet (BUN), kreatinin og kreatinkinase
	Mindre vanlige:	reduksjoner i serum kalium og natrium
<i>Hjertesykdommer:</i>	Mindre vanlige:	synkope, hypotensjon, takykardi, ødem
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	Vanlige:	svimmelhet
	Mindre vanlige:	ortostatisk svimmelhet
	Ikke kjent:	hodepine
<i>Sykdommer i øre og labyrint:</i>	Ikke kjent:	tinnitus
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</i>	Ikke kjent:	hoste
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	Vanlige	kvalme/oppkast
	Mindre vanlige:	diaré

	Ikke kjent:	dyspepsi, dysgeusi
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>	Vanlige:	unormal vannlating
	Ikke kjent:	nedsatt nyrefunksjon inkludert isolerte tilfeller av nyresvikt hos risikopasienter (se pkt. 4.4)
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	Mindre vanlige:	hevelse i ekstremitetene
	Ikke kjent:	artralgi, myalgi
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>	Ikke kjent:	hyperkalemi
<i>Karsykdommer:</i>	Mindre vanlige:	rødming
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	Vanlige	tretthet
<i>Forstyrrelser i immunsystemet:</i>	Ikke kjent:	tilfeller av hypersensitivitetsreaksjoner slik som angioødem, utslett, urtikaria
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	Mindre vanlige	gulsot
	Ikke kjent:	hepatitt, unormal leverfunksjon
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:</i>	Mindre vanlige:	sexuell dysfunksjon, forandringer i libido

Tilleggsinformasjon om de individuelle komponentene

I tillegg til bivirkningene ovenfor for kombinasjonsproduktet, kan andre bivirkninger som tidligere er rapportert med en av de individuelle komponentene være en potensiell bivirkning av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Tabell 2 og 3 under viser bivirkninger som er rapportert for de individuelle komponentene i Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Tabell 2: Bivirkninger som er rapportert ved bruk av **irbesartan** alene

<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Ikke kjent:	anemi, trombocytopeni
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	Mindre vanlige:	brystmerter
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Ikke kjent:	anafylaktisk reaksjon inkludert anafylaktisk sjokk
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>	Ikke kjent:	hypoglykemi

Tabell 3: Bivirkninger som er rapportert ved bruk av **hydroklortiazid** alene

<i>Undersøkelser:</i>	Ikke kjent:	elektrolyttforstyrrelser (inkludert hypokalemi og hyponatremi, se pkt. 4.4), hyperurikemi, glykosuri, hyperglykemi, økning av kolesterol og triglyserider
<i>Hjertesykdommer:</i>	Ikke kjent:	hjerterytmeforstyrrelser
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer:</i>	Ikke kjent:	aplastisk anemi, benmargdepresjon, nøytropeni/agranulocytose, hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	Ikke kjent:	vertigo, parestesi, ørhet, rastløshet
<i>Øyesykdommer:</i>	Ikke kjent:	forbigående tåkesyn, xantopsi, akutt myopati og sekundær akutt trangvinkelglaukom, koroidal effusjon
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</i>	Svært sjeldne:	akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4.)
	Ikke kjent:	respiratorisk distress (inkludert pneumoni og lungeødem)
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	Ikke kjent:	pankreatitt, anoreksi, diaré, forstoppelse, magebesvær, sialadenitt, redusert appetitt
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>	Ikke kjent:	interstitiell nefritt, nedsatt nyrefunksjon

<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>	Ikke kjent:	anafylaktiske reaksjoner, toksisk epidermal nekrolyse, nekrotiserende angitt (vaskulitt, kutan vaskulitt), kutan lupus erytematosuslignende reaksjoner, reaktivering av kutan lupus erytematosus, fotosensitivitetsreaksjoner, utslett, urtikaria
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	Ikke kjent:	svakhet, muskelspasmer
<i>Karsykdommer:</i>	Ikke kjent:	postural hypotensjon
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	Ikke kjent:	feber
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	Ikke kjent:	gulsott (intrahepatisk kolestatisk gulsott)
<i>Psykiatriske lidelser:</i>	Ikke kjent:	depresjon, søvnforstyrrelser
<i>Ondartet svulst, malign og uspesifisert (inkludert cyster og polypper)</i>	Ikke kjent:	ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom)

Ikke-melanom hudkreft

Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ingen spesiell informasjon foreligger mht. behandling av overdose med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Pasienten bør overvåkes nøye, og behandlingen bør være symptomatisk og understøttende. Behandlingen avhenger av tiden siden inntak og alvorlighetsgraden av symptomene. Foreslåtte tiltak inkluderer indusering av brekninger og/eller ventrikkelskylling. Aktivt kull kan være nyttig i behandling av overdose. Serum elektrolytter og kreatinin bør kontrolleres hyppig. Dersom hypotensjon opptrer, bør pasienten plasseres i liggende stilling og gis hurtig tilførsel av salt- og volumerstatning.

Den mest sannsynlige manifestasjonen av overdose med irbesartan forventes å være hypotensjon og takykardi; bradykardi kan også opptre.

Overdose med hydroklortiazid er assosiert med elektrolytttap (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) og dehydrering som skyldes stor diurese. De vanligste tegn og symptomer på overdose er kvalme og somnolens. Hypokalemi kan føre til muskelspasmer og/eller forsterke hjerterytmeforstyrrelser assosiert med samtidig behandling med digitalisglykosider eller visse antiarytmika.

Irbesartan fjernes ikke ved hemodialyse. I hvilken grad hydroklortiazid fjernes ved hemodialyse, er ikke avklart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: angiotensin II-reseptorblokkere (ARB) og diuretika, ATC kode: C09DA04.

Virkningsmekanisme

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er en kombinasjon av en angiotensin-II reseptor antagonist, irbesartan, og et tiaziddiuretikum, hydroklortiazid. Kombinasjonen av disse to komponentene gir additiv antihypertensiv effekt og reduserer blodtrykket mer enn hver av de to komponentene alene.

Irbesartan er en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II reseptor (subtype AT₁) antagonist. Den forventes å blokkere alle reaksjoner mediert av angiotensin-II via AT₁ reseptoren, uavhengig av kilde eller syntesevei av angiotensin-II. Den selektive hemmingen av angiotensin-II (AT₁)-reseptorene resulterer i en økning i plasmanivå av renin og angiotensin-II, samt en reduksjon i plasma aldosteronkonsentrasjonen. Serumkalium blir ikke signifikant påvirket av irbesartan alene ved de anbefalte doser hos pasienter uten risiko for elektrolyttforstyrrelser (se pkt. 4.4 og 4.5). Irbesartan hemmer ikke ACE (kininase-II), et enzym som genererer angiotensin-II og også bryter ned bradykinin til inaktive metabolitter. Irbesartan krever ingen metabolsk aktivering for å bli aktiv.

Hydroklortiazid er et tiaziddiuretikum. Den antihypertensive virkningsmekanismen til tiaziddiuretika er ikke fullstendig kjent. Tiazider påvirker renale tubulære mekanismer for reabsorpsjon av elektrolytter ved å direkte øke utskillelsen av natrium og klorid i omtrent like mengder. Den diuretiske effekten av hydroklortiazid reduserer plasmavolumet, øker plasmareninaktiviteten, øker aldosteronsekresjon, med påfølgende økning i utskillelse av kalium og bikarbonat i urinen samt reduksjon i serumkalium. Sannsynligvis via blokade av renin-angiotensin-aldosteron systemet, kan samtidig behandling med irbesartan reversere kaliumtapet assosiert med disse diuretika. Med hydroklortiazid starter diuresen i løpet av 2 timer, og maksimal effekt opptrer etter ca. 4 timer, mens effekten varer i ca. 6-12 timer.

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

Begrensede kliniske data (7 av 22 pasienter) antyder at pasienter som ikke er kontrollert med 300 mg/12,5 mg kombinasjonen kan respondere på opptitrering til 300 mg/25 mg. Det ble observert en blodtrykkssenkende effekt på både det systoliske (SBT) og diastoliske blodtrykket (DBT) hos disse pasientene (hhv 13,3 og 8,3 mmHg).

Dosering en gang daglig med 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid ga gjennomsnittlig laveste verdi for systolisk/diastolisk placebokorrigert blodtrykksreduksjon på 12,9/6,9 mmHg (24 timer etter dosering) hos pasienter med mild til moderat hypertensjon. Maksimal effekt opptrådte etter 3-6 timer. Vurdert med ambulatorisk blodtrykksmåling ga kombinasjonen 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid en gang daglig jevn reduksjon i blodtrykket over 24 timer med gjennomsnittlig 24-timers placebokorrigert systolisk/diastolisk reduksjon på 15,8/10,0 mmHg. Med ambulatorisk blodtrykksmåling var minste til høyeste effekt med irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg på 100 %. Målt ved legebesøk var minste til høyeste effekt på hhv. 68 % og 76 % med irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg og 300 mg/12,5 mg. Disse effektene over 24 timer ble registrert uten at blodtrykket ble senket uforholdsmessig mye ved maksimal blodtrykkreduksjon og er forenlig med sikker og effektiv blodtrykksreduksjon med doseringsintervall en gang daglig.

Hos pasienter som ikke var adekvat kontrollert med 25 mg hydroklortiazid alene, ga tillegg av irbesartan en ytterligere gjennomsnittlig placebosubtrahert systolisk/diastolisk blodtrykkreduksjon på 11,1/7,2 mmHg.

Den blodtrykksreducerende effekten av irbesartan i kombinasjon med hydroklortiazid er merkbar allerede etter første dose og øker ytterligere i løpet av 1-2 uker med maksimal effekt etter 6-8 uker. I langtids oppfølgingsstudier var effekten av irbesartan/hydroklortiazid opprettholdt etter mer enn ett år. Selv om rebound hypertensjon ikke er spesielt undersøkt med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, har dette ikke vært sett hverken med irbesartan eller hydroklortiazid.

Effekten av kombinasjonen irbesartan og hydroklortiazid på morbiditet og mortalitet er ikke undersøkt. Epidemiologiske studier har vist at langtidsbehandling med hydroklortiazid reduserer risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Det er ingen alders- eller kjønnsforskjell i respons på irbesartan/hydroklortiazid. Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin systemet, har fargede pasienter med hypertensjon betydelig mindre virkning av irbesartan monoterapi. Når irbesartan administreres samtidig med en lav dose hydroklortiazid (f.eks. 12,5 mg daglig), nærmer den antihypertensive effekten seg hos fargede pasienter den en ser hos ikke-fargede pasienter.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av irbesartan/hydroklortiazid som initial terapi for alvorlig hypertensjon (definert som SeDBP \geq 110 mm Hg) ble evaluert i en multisenter, randomisert, dobbelt-blind, 8-ukers, parallell-arm studie med aktiv kontroll. Totalt 697 pasienter ble randomisert i et 2:1 forhold til enten irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg eller irbesartan 150 mg og opptitrert (før måling av respons av den lave dosen) etter en uke til irbesartan/hydroklortiazid 300 mg/25 mg eller irbesartan 300 mg.

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

Det primære endepunktet i studien var å sammenligne andelen pasienter som har nådd behandlingsmålet (SeDBP $<$ 90 mm Hg) etter 5 uker. 47,2 % av pasientene med kombinasjonsbehandling nådde behandlingsmålet sammenlignet med 33,2 % av pasientene behandlet med irbesartan alene ($p = 0,0005$). Gjennomsnittlig baseline blodtrykk var omtrent 172/113 mm Hg i hver behandlingsarm, og reduksjon i SeSBP/SeDBP etter fem uker var 30,8/24,0 mm Hg og 21,1/19,3 mm Hg for henholdsvis irbesartan/hydroklortiazid og irbesartan ($p < 0,0001$).

Typen og insidensen av bivirkninger rapportert for pasienter behandlet med kombinasjon var sammenlignbar med bivirkningene for pasienter på monoterapi. I løpet av den åtte uker lange behandlingsperioden var det ingen rapporterte tilfeller av synkope i noen av behandlingsgruppene. Det var henholdsvis 0,6 % og 0 % pasienter med hypotensjon og 2,8 % og 3,1 % pasienter med svimmelhet som bivirkning i kombinasjons- og monoterapigruppene.

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)). ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati. Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

Ikke-melanom hudkreft

Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft. En studie omfattet en populasjon bestående av 71 533 tilfeller av basalcellekarsinom (BCC) og 8629 tilfeller av epitelcellekarsinom (SCC). Begge gruppene ble sammenlignet med henholdsvis 1 430 833 og 172 462 befolkningskontroller. Høy bruk av HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg kumulativ dose) ble assosiert med justert odds ratio (OR) på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) for BCC og SCC. En annen studie viste en mulig sammenheng mellom leppekreft (SCC) og eksponering for HCTZ: 633 tilfeller av leppekreft ble sammenlignet med 63 067 befolkningskontroller ved bruk av en parvis matching strategi. Studien demonstrerte at risikoen økte med økende kumulativ dose, med en justert OR på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6), økende til OR på 3,9 (3,0-4,9) ved høy bruk (~25 000 mg) og OR på 7,7 (5,7-10,5) for den høyeste kumulative dosen (~100 000 mg) (se også pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Samtidig behandling med hydroklortiazid og irbesartan har ingen effekt på farmakokinetikken til noen av legemidlene.

Absorpsjon

Irbesartan og hydroklortiazid er peroralt virksomme stoffer og krever ikke biotransformasjon for å bli aktive. Etter peroral administrering av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er den absolutte biotilgjengeligheten for irbesartan 60-80 % og for hydroklortiazid 50-80 %. Mat påvirker ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentivas biotilgjengelighet. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 1,5-2 timer etter peroral administrering for irbesartan og 1-2,5 timer for hydroklortiazid.

Distribusjon

Plasmaproteinbinding av irbesartan er ca. 96 % med neglisjerbar binding til cellulære blodkomponenter. Distribusjonsvolumet til irbesartan er 53-93 liter. Hydroklortiazid er 68 % proteinbundet i plasma og distribusjonsvolumet er 0,83-1,14 l/kg.

Linearitet/ikke-linearitet

Irbesartan har en lineær og doseproporsjonal farmakokinetikk i doseområdet 10 til 600 mg. En relativt mindre økning i absorpsjon ble registrert i doser utover 600 mg. Mekanismen for dette er ikke kjent. Total og renal clearance er henholdsvis 157-176 ml/min. og 3,0-3,5 ml/min. Terminal eliminasjonshalveringstid for irbesartan er 11-15 timer. Steady-state plasmakonsentrasjon oppnås i løpet av 3 dager etter start med dosering é gang daglig. Begrenset akkumulering av irbesartan (< 20 %) er observert i plasma etter gjentatt é gang daglig dosering. I en studie ble det observert noe høyere plasmakonsentrasjon av irbesartan hos kvinnelige hypertensjonspasienter. Imidlertid var det ingen forskjell i halveringstid og akkumulering av irbesartan. Ingen doseringsjustering er nødvendig hos kvinnelige pasienter. Irbesartans AUC og C_{maks} verdier var også noe høyere hos eldre personer (≥ 65 år) sammenliknet med yngre personer (18-40 år). Imidlertid var ikke terminal halveringstid signifikant endret. Ingen doseringsjustering er nødvendig hos eldre. Gjennomsnittlig plasmahalveringstid for hydroklortiazid rapporteres å være i området 5-15 timer.

Biotransformasjon

Etter peroral eller intravenøs administrasjon av ^{14}C irbesartan, er 80-85 % av plasmaradioaktivitet forårsaket av uforandret irbesartan. Irbesartan metaboliseres i leveren via glukuronidkonjugering og oksidering. Hovedmetabolitten i blodsirkulasjonen er irbesartanglukuronid (ca. 6 %). *In vitro* studier

indikerer at irbesartan primært oksideres av cytokrom P450-enzymet CYP2C9; isoenzym CYP3A4 har neglisjerbar effekt.

Eliminasjon

Irbesartan og dets metabolitter elimineres både biliært og renalt. Etter peroral eller intravenøs administrering av ¹⁴C irbesartan gjenfinnes omkring 20 % av radioaktiviteten i urinen og resten i feces. Mindre enn 2 % av dosen utskilles i urinen som uforandret irbesartan. Hydroklortiazid metaboliseres ikke, men elimineres hurtig via nyrene. Minst 61 % av en peroral dose elimineres uforandret i løpet av 24 timer. Hydroklortiazid krysser placenta og utskilles i brystmelk, men passerer ikke blod-hjerne barrieren.

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med mild til moderat cirrhose er irbesartans farmakokinetiske parametre ikke signifikant endret. Studier er ikke utført hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Irbesartan/hydroklortiazid

Potensiell toksisitet av kombinasjonen irbesartan/hydroklortiazid ble evaluert i rotter og macaque-aper i studier med varighet opp til 6 mnd. Det ble ikke observert noen toksikologiske funn med relevans til human terapeutisk bruk.

Følgende forandringer, observert hos rotter og macaque-aper som fikk irbesartan/hydroklortiazid kombinasjonen som 10/10 og 90/90 mg/kg/dag, ble også sett med ett av de to legemidlene alene og/eller var sekundært til reduksjon i blodtrykket (ingen signifikante toksikologiske interaksjoner ble observert):

- nyreforandringer, karakterisert ved en lett økning i serum urea og kreatinin og hyperplasi/hypertrofi av det juxtaglomerulære apparat, noe som er en direkte konsekvens av irbesartans interaksjon med renin-angiotensin systemet.
- lett reduksjon i erytrocyttparametre (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit)
- fargeforandring, sår og fokal nekrose av mageslimhinnen ble observert hos noen få rotter i en 6 mnd. toksisitetsstudie med irbesartan 90 mg/kg/dag, hydroklortiazid 90 mg/kg/dag og irbesartan/hydroklortiazid 10/10 mg/kg/dag. Disse lesjonene ble ikke observert hos aper;
- fall i serumkalium som skyldes hydroklortiazid som delvis ble forebygget da hydroklortiazid ble gitt i kombinasjon med irbesartan.

De fleste av effektene ovenfor synes å være en følge av irbesartans farmakologiske aktivitet (blokkade av angiotensin-II induisert hemming av reninfrisettelse med stimulering av reninproduserende celler), og dette sees også med angiotensin konvertasehemmere. Disse funnene synes ikke å ha noen relevans for bruk i terapeutiske doser av irbesartan/hydroklortiazid hos mennesker.

Ingen teratogene effekter ble sett hos rotter som fikk irbesartan og hydroklortiazid i kombinasjon i doser som ga toksiske reaksjoner i mordyret. Effekten til irbesartan/hydroklortiazid kombinasjonen på fertilitet er ikke evaluert i dyrestudier, siden det ikke er vist effekt på fertilitet hos dyr eller mennesker med hverken irbesartan eller hydroklortiazid gitt alene. En annen angiotensin-II reseptor antagonist, gitt alene, påvirket fertilitetsparametre i dyrestudier. Disse funnene ble også observert ved lavere doser av denne angiotensin-II antagonist da den ble gitt i kombinasjon med hydroklortiazid.

Det var ingen holdepunkter for mutagenitet eller klastogenitet med kombinasjonen irbesartan/hydroklortiazid. Det karsinogene potensialet av irbesartan og hydroklortiazid i kombinasjon er ikke evaluert i dyrestudier.

Irbesartan

Det foreligger ingen tegn på unormal systemisk eller målorgantoksisitet ved klinisk relevante doser. I ikke-kliniske sikkerhetsstudier har høye doser av irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos rotter og ≥ 100 mg/kg/dag hos aper) forårsaket en reduksjon i erytrocyttparametre (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit). Ved svært høye doser (≥ 500 mg/kg/dag) induerte irbesartan degenerative forandringer i nyrene (som interstitiell nefritt, tubulær distensjon, basofile tubuli, økt plasmakonsentrasjon av urea og kreatinin) hos rotter og aper. Dette anses å være sekundært til den hypotensive effekten av legemidlet som medfører redusert nyregjennomblødning. Videre induerte irbesartan hyperplasi/hypertrofi av de juxtaglomerulære celler (hos rotter ved ≥ 90 mg/kg/dag, hos aper ≥ 10 mg/kg/dag). Alle disse forandringene ble ansett å være en følge av irbesartans farmakologiske effekt. Ved terapeutiske doser av irbesartan hos menneske synes denne hyperplasien/hypertrofien av de juxtaglomerulære cellene ikke å ha noen relevans.

Det var ingen holdepunkter for mutagenitet, klastogenitet eller karsinogenitet.

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

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

Hydroklortiazid

Tvetydige tegn på gentoksisitet eller karsinogenisitet ble funnet i noen eksperimentelle modeller.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Krysskarmellosenatrium

Hypromellose

Silikondioksid

Magnesiumstearat

Filmdrasjé:

Laktosemonohydrat

Hypromellose

Titandioksid

Makrogol 3000

Rødt og gult jernoksid

Karnaubavoks

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares over 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Esker med 14 filmdrasjerte tablett i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.
Esker med 28 filmdrasjerte tablett i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.
Esker med 30 filmdrasjerte tablett i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.
Esker med 56 filmdrasjerte tablett i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.
Esker med 84 tablett filmdrasjerte i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.
Esker med 90 filmdrasjerte tablett i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.
Esker med 98 tablett filmdrasjerte i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.
Esker med 56 x 1 filmdrasjerte tablett i PVC/PVDC/Perforerte aluminium endose blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tjekkia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/377/011-016
EU/1/06/377/029-030

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første Markedsføringstillatelse: 19. januar 2007
Dato for siste fornyelse: 27. februar 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjert tablett inneholder 89,5 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Ferskenfarget, bikonveks, oval-formet med et hjerte trykt på den ene siden og tallet 2876 trykt på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon.

Denne fastdosekombinasjonen er indisert hos voksne pasienter hvor blodtrykket ikke er adekvat kontrollert med irbesartan eller hydroklortiazid alene (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kan tas en gang daglig, til eller utenom måltider.

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

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

- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg kan gis til pasienter hvor blodtrykket ikke er adekvat kontrollert med hydroklortiazid eller irbesartan 150 mg alene;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg kan gis til pasienter som ikke er tilfredsstillende kontrollert med irbesartan 300 mg eller Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg kan gis til pasienter som ikke er tilfredsstillende kontrollert med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg.

Doser høyere enn 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid en gang daglig anbefales ikke.

Om nødvendig kan Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gis sammen med et annet legemiddel mot hypertensjon (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Pga. hydroklortiazidkomponenten anbefales ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min). Loop-diuretika bør velges framfor tiazider til disse pasientene. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon hvor kreatinin clearance er \geq 30 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er ikke indisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Tiazider bør brukes med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon. Ingen doseringsjustering av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Eldre

Ingen doseringsjustering av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er nødvendig hos eldre.

Pediatrik populasjon

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva anbefales ikke brukt hos barn og ungdom på grunn av at sikkerhet og effekt ennå ikke har blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller andre sulfonamidderiverte substanser (hydroklortiazid er en sulfonamidderivert substans)
- Graviditet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min)
- Refraktær hypokalemi, hyperkalsemi
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose og kolestase
- Samtidig bruk av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypotensjon - volumdepleterte pasienter

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

Renal arteriestenose – renovaskulær hypertensjon

Det er økt risiko for alvorlig hypotensjon og nyreinsuffisiens når pasienter med bilateral renal arteriestenose eller stenose i arterien til en enkelt fungerende nyre behandles med angiotensin konvertasehemmere eller angiotensin-II reseptor antagonist. Selv om dette ikke er dokumentert for Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, kan man forvente en lignende effekt.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplanterte

Når Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, anbefales periodisk monitorering av kalium, kreatinin og urinsyre i serum. Erfaring mangler vedrørende administrering av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva hos pasienter med nylig gjennomgått nyretransplantasjon. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3). Tiaziddiuretisk azotemi kan opptre hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ingen doseringsjustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon hvor kreatinin clearance er ≥ 30 ml/min. Imidlertid bør forsiktighet utvises hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance ≥ 30 ml/min, men < 60 ml/min) som får denne fastdosekombinasjonen.

Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel

blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1). Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Nedsatt leverfunksjon

Tiazider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom, ettersom mindre endringer i væske- og elektrolyttbalansen kan utløse hepatisk koma. Det foreligger ingen klinisk erfaring med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Aorta- og mitralstenose; obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

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

Primær aldosteronisme

Pasienter med primær aldosteronisme vil vanligvis ikke respondere på antihypertensiva som virker via hemming av renin-angiotensin systemet. Derfor anbefales ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ved slike tilstander.

Metabolske og endokrine effekter

Tiazidbehandling kan nedsette glukosetoleransen. Latent diabetes mellitus kan bli manifest under behandling med tiazider. Irbesartan kan indusere hypoglykemi, spesielt hos diabetespasienter. Monitorering av blodsukker bør vurderes hos pasienter behandlet med insulin eller antidiabetika, og en dosejustering av insulin eller antidiabetika kan være nødvendig hvis indisert (se pkt. 4.5).

Tiazidbehandling er assosiert med økning i kolesterol- og triglyseridnivåer, men med dosen på 12,5 mg som Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inneholder, er imidlertid minimale eller ingen effekter rapportert.

Hyperurikemi kan forekomme og symptomatisk urinsyregikt kan utløses hos visse pasienter som får tiazidbehandling.

Elektrolyttforstyrrelser

Som for enhver pasient som får diuretikabehandling, bør elektrolytter i serum kontrolleres regelmessig.

Tiazider, inkludert hydroklortiazid, kan gi væske- eller elektrolyttforstyrrelse (hypokalemi, hyponatremi og hypokloremisk alkalose). Varselsignaler på væske- eller elektrolyttforstyrrelser er munntørrehet, tørste, slapphet, døsighet, søvnløshet, rastløshet, muskelsmerter eller -kramper, muskeltretthet, hypotensjon, oliguri, tachykardi og gastrointestinale forstyrrelser som kvalme og oppkast.

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

Derimot vil hyperkalemi kunne oppstå pga irbesartankomponenten av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, spesielt samtidig med nedsatt nyrefunksjon og/eller hjertesvikt og diabetes mellitus. Adekvat monitorering av serumkalium hos risikopasienter anbefales. Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd eller kaliumholdige salterstatninger bør brukes med forsiktighet ved samtidig behandling med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva (se pkt. 4.5).

Det er ikke vist at irbesartan reduserer eller forhindrer diuretikainduert hyponatremi. Kloridmangelen er vanligvis mild og krever sjelden behandling.

Tiazider kan nedsette utskillelsen av kalsium i urinen og gi en forbigående og lett økning av serum kalsium uten kjent feil ved kalsiummetabolismen. Betydelig hyperkalsemi kan være tegn på maskert hyperparatyreoidisme. Tiazider bør seponeres før en utfører utredning av paratyreoidfunksjon.

Tiazider er vist å øke urinutskillelsen av magnesium, som kan resultere i hypomagnesemi.

Litium

Kombinasjon av litium og Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Antidopingtest

Hydroklortiazidinnholdet i dette legemiddelet kan gi positivt analyseresultat i antidoping tester.

Generelt

Hos pasienter hvor vaskulær tonus og nyrefunksjon hovedsakelig avhenger av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f. eks. pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt eller underliggende nyresykdom, inkludert renal arteriestenose), er akutt hypotensjon, azotemi, oliguri eller sjeldnere også akutt nyresvikt, sett ved behandling med ACE-hemmere eller angiotensin II-antagonister som påvirker dette systemet (se pkt. 4.5). Som for ethvert antihypertensivt legemiddel, vil en meget kraftig blodtryksreduksjon hos pasienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulær sykdom kunne resultere i hjerteinfarkt eller hjerneslag.

Hypersensitivitetsreaksjoner mot hydroklortiazid kan opptre hos pasienter med eller uten allergi eller bronkial astma i anamnesen, men er mer sannsynlig hos pasienter med en slik sykehistorie. Eksaserbasjoner eller aktivering av systemisk lupus erythematosus er rapportert ved bruk med tiaziddiuretika.

Det er rapportert om tilfeller av fotosensitivitetsreaksjoner med tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Hvis fotosensitivitetsreaksjon oppstår under behandling anbefales det å seponere behandlingen. Hvis readministrering av diuretikumet anses som nødvendig, anbefales det å beskytte utsatte områder mot solen eller kunstig UVA.

Graviditet

Behandling med Angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonist ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se punkt 4.3 og 4.6).

Koroidal effusjon, akutt myopati og sekundær akutt trangvinkelglaukom

Sulfonamider, eller sulfonamidderivater, kan forårsake idiosynkratiske reaksjoner, som resulterer i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, forbigående myopati og akutt trangvinkelglaukom. Selv om hydroklortiazid er et sulfonamid, har kun isolerte tilfeller av akutt trangvinkelglaukom så langt vært rapportert med hydroklortiazid. Symptomer inkluderer akutt innsettende redusert synsskarphet eller okular smerte og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter legemiddeloppstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Den primære behandlingen er å avbryte inntak av legemiddel så raskt som mulig. Det kan være behov for å vurdere umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling dersom det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Risikofaktorer for utvikling av akutt trangvinkelglaukom kan inkludere sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen (se pkt. 8).

Ikke-melanom hudkreft

I to epidemiologiske studier fra det danske «Cancerregister» er det sett en økning i risiko for ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom) i pasienter med høy kumulativ dose av hydroklortiazid (HCTZ).

Fotosensitiserende effekter av HCTZ kan virke som en mulig mekanisme for ikke-melanom hudkreft. Pasienter som tar HCTZ bør informeres om risikoen for ikke-melanom hudkreft, samt rådes til å sjekke huden sin regelmessig for nye lesjoner, og raskt ta kontakt med lege ved mistenksomme hudforandringer. Forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV, bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig beskyttelse for å minimere risikoen for ikke-melanom hudkreft. Mistenksomme hudforandringer bør undersøkes umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikke-melanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av HCTZ revurderes (se også pkt. 4.8).

Akutt respiratorisk toksisitet

Svært sjeldne alvorlige tilfeller av akutt respiratorisk toksisitet, inkludert akutt lungesviktsyndrom (ARDS), har blitt rapportert etter inntak av hydroklortiazid. Lungeødem utvikles typisk innen noen

minutter til timer etter inntak av hydroklortiazid. Tidlige symptomer inkluderer dyspné, feber, forverret lungefunksjon og hypotensjon. Hvis akutt lungesviktsyndrom mistenkes, bør Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva seponeres og hensiktsmessig behandling igangsettes. Hydroklortiazid skal ikke gis til pasienter som tidligere har opplevd akutt lungesviktsyndrom etter inntak av hydroklortiazid.

Hjelpestoffer

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre antihypertensive legemidler

Den antihypertensive effekten av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kan økes ved samtidig bruk av andre antihypertensive legemidler. Irbesartan og hydroklortiazid (i doser opp til 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid) er trygt blitt gitt sammen med andre antihypertensiva inkludert kalsiumkanalblokkere og betablokkere. Forutgående behandling med høye doser diuretika kan resultere i volumdepleksjon og risiko for hypotensjon når behandling med irbesartan med eller uten tiaziddiuretika initieres, med mindre volumdepleksjon korrigeres først (se pkt. 4.4).

Legemidler som inneholder aliskiren eller ACE-hemmere

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Litium

Reversibel økning i serumlitium og toksisitet har vært rapportert ved samtidig behandling med litium og ACE-hemmere. Så langt er lignende effekter rapportert med irbesartan meget sjeldent. Videre er renal utskillelse av litium redusert ved tiazidbehandling slik at risikoen for litiumtoksisitet kan øke med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Derfor anbefales ikke kombinasjonen litium og Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva (se pkt. 4.4). Hvis kombinasjonen anses nødvendig, anbefales nøye monitorering av serumlitium.

Legemidler som påvirker kalium

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

Legemidler som blir påvirket av serumkaliumforstyrrelser

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

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler

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

Som med ACE-hemmere kan samtidig bruk av angiotensin-II antagonist og NSAIDs føre til økt risiko for forverring av nyrefunksjonen, eventuelt akutt nyresvikt, og økning av serumkalium, spesielt hos pasienter med dårlig nyrefunksjon i anamnesen. Kombinasjonen bør gis med forsiktighet, spesielt hos eldre. Pasienter må få nok væske og man bør vurdere overvåkning av nyrefunksjonen, både etter behandlingsstart og periodisk senere.

Repaglinid

Irbesartan har potensial til å hemme OATP1B1. I en klinisk studie ble det rapportert at irbesartan økte C_{max} og AUC for repaglinid (substrat for OATP1B1) med henholdsvis 1,8 ganger og 1,3 ganger når irbesartan ble administrert 1 time før repaglinid. I en annen studie ble det ikke rapportert om noen relevant farmakokinetisk interaksjon da de to legemidlene ble administrert samtidig. Derfor kan en dosejustering av antidiabetisk behandling, som repaglinid, være nødvendig (se pkt. 4.4).

Ytterligere informasjon om interaksjoner med irbesartan

I kliniske studier ble irbesartans farmakokinetikk ikke påvirket av hydroklortiazid. Irbesartan metaboliseres hovedsakelig via CYP2C9 og i mindre grad via glukuronidering. Ingen signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner ble sett ved samtidig behandling med irbesartan og warfarin, som også metaboliseres via CYP2C9. Effekten av CYP2C9-induktorer som rifampicin på irbesartans farmakokinetikk er ikke vurdert. Digoksins farmakokinetikk ble ikke endret ved samtidig behandling med irbesartan.

Ytterligere informasjon om interaksjoner med hydroklortiazid

Ved samtidig administrering kan følgende legemidler reagere med tiaziddiuretika:

Alkohol: potensering av ortostatisk hypotensjon kan inntre;

Antidiabetika (perorale midler og insulin): dosejustering av det antidiabetiske legemidlet kan bli nødvendig (se pkt. 4.4);

Kolestyramin og kolestipol (resiner): absorpsjonen av hydroklortiazid hemmes av anionbyttende resiner. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva bør tas minimum én time før eller fire timer etter disse legemidlene;

Kortikosteroider, ACTH: tap av elektrolytter, spesielt hypokalemi, kan bli forsterket;

Digitalisglykosider: tiazidindusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan utløse digitalisindusert hjertearytmi (se pkt. 4.4);

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler: administrering av ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler kan redusere den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive effekten av tiazid diuretika hos noen pasienter;

Pressoraminer (f.eks. noradrenalin): effekten av vasopressoriske aminer kan bli nedsatt, men ikke tilstrekkelig til ikke å bruke dem;

Ikke-depolariserende skjelettmuskelrelakserende midler (f.eks. tubokurarin): effekten av ikke-depolariserende skjelettmuskelrelakserende midler kan bli potensert av hydroklortiazid;

Legemidler mot urinsyregikt: doseringsjustering av legemidler mot urinsyregikt kan bli nødvendig ettersom hydroklortiazid kan øke serumurinsyre. Økning i dosen av probenecid eller sulfipyrazon kan bli nødvendig. Samtidig behandling med tiaziddiuretika kan øke insidensen av hypersensitivitetsreaksjoner mot allopurinol;

Kalsiumsalter: tiaziddiuretika kan øke serumkalsium grunnet nedsatt utskillelse. Dersom kalsiumsupplement eller kalsiumsparende legemidler (f.eks. vitamin D) må gis, bør serum kalsium overvåkes og kalsiumdosene justeres i samsvar med dette;

Karbamazepin: samtidig bruk av karbamazepin og hydroklortiazid har blitt forbundet med risiko for symptomatisk hyponatremi. Elektrolytter bør overvåkes ved samtidig bruk. En annen klasse av diuretika bør brukes hvis mulig;

Andre interaksjoner: den hyperglykemiske effekten av betablokkere og diazoksid kan bli forsterket av tiazider. Antikolinerge stoffer (f.eks. atropin, beperiden) kan øke biotilgjengeligheten av diuretika av tiazidtype ved å redusere gastrointestinal motilitet og ventrikkelens tømningshastighet. Tiazider kan øke risikoen for bivirkninger som skyldes amantadin. Tiazider kan redusere den renale utskillelsen av cytotokiske legemidler (f.eks. cyklofosamid, metotreksat) og potensere deres myelosuppressive effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Angiotensin II-reseptorantagonister

Behandling med AII-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se punkt 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med AII-reseptorantagonister kontraindisert (se punkt 4.3 og 4.4).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av Angiotensin-II reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonist ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for AII-reseptorantagonist i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se punkt 5.3).

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AII-reseptorantagonister i andre eller tredje trimester av svangerskapet.

Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt AII-reseptorantagonister under svangerskapet (se punkt 4.3 og 4.4).

Hydroklortiazid

Det er begrenset erfaring med bruk av hydroklortiazid under graviditet, spesielt under første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige. Hydroklortiazid passerer placenta. Basert på hydroklortiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan bruk av dette under andre og tredje trimester påvirke foster-placenta-perfusjonen og medføre føtal eller neonatal ikterus, forstyrrelse av elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

Hydroklortiazid skal ikke brukes ved svangerskapsødem, svangerskapshypertensjon eller preeklampsi på grunn av risiko for redusert plasmavolum og hypoperfusjon til placenta, med mindre sykdomsutviklingen tilsier det.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot essensiell hypertensjon hos gravide kvinner, bortsett fra i sjeldne tilfeller når ingen annen behandling kan gis.

Siden Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inneholder hydroklortiazid, anbefales det ikke i første trimester. Bytte til annen passende behandling bør gjennomføres før planlagt graviditet.

Amming

Angiotensin II-reseptorantagonister

Etttersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ved amming, er Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte

behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Det er ukjent om irbesartan eller dens metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotter har vist utskillelse av irbesartan eller dens metabolitter i melk (for detaljer se pkt. 5.3).

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid skilles ut i små mengder i morsmelk hos mennesker. Tiazider i høye doser som forårsaker kraftig diurese kan hemme melkeproduksjonen. Bruk av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ved amming anbefales ikke. Dersom Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva brukes ved amming, skal dosen holdes så lav som mulig.

Fertilitet

Irbesartan hadde ingen effekt på fertilitet hos behandlede rotter og deres avkom opp til dosenivåene som fremkalte de første tegn på toksisitet hos foreldrene (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Irbesartan/hydroklortiazid kombinasjon

Av 898 hypertensive pasienter, som i placebokontrollerte studier fikk forskjellige doser irbesartan/hydroklortiazid (doseområde: 37,5 mg/6,25 mg til 300 mg/25 mg), opplevde 29,5 % av pasientene bivirkninger. De vanligst rapporterte bivirkningene var svimmelhet (5,6 %), utmattelse (4,9 %), kvalme/oppkast (1,8 %) og unormal vannlating (1,4 %). I tillegg ble økning i blodureanitrogen (BUN) (2,3 %), kreatinkinase (1,7 %) og kreatinin (1,1 %) også vanligvis sett i studiene.

Tabell 1 viser bivirkningene som ble observert gjennom spontanrapportering og i rapporter fra placebokontrollerte studier.

Forekomsten av bivirkningene som vises nedenfor defineres slik: svært vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

<i>Undersøkelser:</i>	Vanlige:	økninger i urinstoff i blodet (BUN), kreatinin og kreatinkinase
	Mindre vanlige:	reduksjoner i serum kalium og natrium
<i>Hjertesykdommer:</i>	Mindre vanlige:	synkope, hypotensjon, takykardi, ødem
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	Vanlige:	svimmelhet
	Mindre vanlige:	ortostatisk svimmelhet
	Ikke kjent:	hodepine
<i>Sykdommer i øre og labyrint:</i>	Ikke kjent:	tinnitus
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</i>	Ikke kjent:	hoste
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	Vanlige	kvalme/oppkast
	Mindre vanlige:	diaré

	Ikke kjent:	dyspepsi, dysgeusi
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>	Vanlige:	unormal vannlating
	Ikke kjent:	nedsatt nyrefunksjon inkludert isolerte tilfeller av nyresvikt hos risikopasienter (se pkt. 4.4)
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	Mindre vanlige:	hevelse i ekstremitetene
	Ikke kjent:	artralgi, myalgi
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>	Ikke kjent:	hyperkalemi
<i>Karsykdommer:</i>	Mindre vanlige:	rødming
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	Vanlige	tretthet
<i>Forstyrrelser i immunsystemet:</i>	Ikke kjent:	tilfeller av hypersensitivitetsreaksjoner slik som angioødem, utslett, urtikaria
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	Mindre vanlige	gulsot
	Ikke kjent:	hepatitt, unormal leverfunksjon
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:</i>	Mindre vanlige:	sexuell dysfunksjon, forandringer i libido

Tilleggsinformasjon om de individuelle komponentene

I tillegg til bivirkningene ovenfor for kombinasjonsproduktet, kan andre bivirkninger som tidligere er rapportert med en av de individuelle komponentene være en potensiell bivirkning av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Tabell 2 og 3 under viser bivirkninger som er rapportert for de individuelle komponentene i Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Tabell 2: Bivirkninger som er rapportert ved bruk av **irbesartan** alene

<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Ikke kjent:	anemi, trombocytopeni
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	Mindre vanlige:	brystmerter
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Ikke kjent:	anafylaktisk reaksjon inkludert anafylaktisk sjokk
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>	Ikke kjent:	hypoglykemi

Tabell 3: Bivirkninger som er rapportert ved bruk av **hydroklortiazid** alene

<i>Undersøkelser:</i>	Ikke kjent:	elektrolyttforstyrrelser (inkludert hypokalemi og hyponatremi, se pkt. 4.4), hyperurikemi, glykosuri, hyperglykemi, økning av kolesterol og triglyserider
<i>Hjertesykdommer:</i>	Ikke kjent:	hjerterytmeforstyrrelser
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer:</i>	Ikke kjent:	aplastisk anemi, benmargdepresjon, nøytropeni/agranulocytose, hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	Ikke kjent:	vertigo, parestesi, ørhet, rastløshet
<i>Øyesykdommer:</i>	Ikke kjent:	forbigående tåkesyn, xantopsi, akutt myopati og sekundær akutt trangvinkelglaukom, koroidal effusjon
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</i>	Svært sjeldne:	akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)
	Ikke kjent:	respiratorisk distress (inkludert pneumoni og lungeødem)
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	Ikke kjent:	pankreatitt, anoreksi, diaré, forstoppelse, magebesvær, sialadenitt, redusert appetitt
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>	Ikke kjent:	interstitiell nefritt, nedsatt nyrefunksjon

<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>	Ikke kjent:	anafylaktiske reaksjoner, toksisk epidermal nekrolyse, nekrotiserende angitt (vaskulitt, kutan vaskulitt), kutan lupus erytematosuslignende reaksjoner, reaktivering av kutan lupus erytematosus, fotosensitivitetsreaksjoner, utslett, urtikaria
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	Ikke kjent:	svakhet, muskelspasmer
<i>Karsykdommer:</i>	Ikke kjent:	postural hypotensjon
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	Ikke kjent:	feber
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	Ikke kjent:	gulsott (intrahepatisk kolestatisk gulsott)
<i>Psykiatriske lidelser:</i>	Ikke kjent:	depresjon, søvnforstyrrelser
<i>Ondartet svulst, malign og uspesifisert (inkludert cyster og polypper)</i>	Ikke kjent:	ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom)

Ikke-melanom hudkreft

Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ingen spesiell informasjon foreligger mht. behandling av overdose med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Pasienten bør overvåkes nøye, og behandlingen bør være symptomatisk og understøttende. Behandlingen avhenger av tiden siden inntak og alvorlighetsgraden av symptomene. Foreslåtte tiltak inkluderer indusering av brekninger og/eller ventrikkelskylling. Aktivt kull kan være nyttig i behandling av overdose. Serum elektrolytter og kreatinin bør kontrolleres hyppig. Dersom hypotensjon opptrer, bør pasienten plasseres i liggende stilling og gis hurtig tilførsel av salt- og volumerstatning.

Den mest sannsynlige manifestasjonen av overdose med irbesartan forventes å være hypotensjon og takykardi; bradykardi kan også opptre.

Overdose med hydroklortiazid er assosiert med elektrolytttap (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) og dehydrering som skyldes stor diurese. De vanligste tegn og symptomer på overdose er kvalme og somnolens. Hypokalemi kan føre til muskelspasmer og/eller forsterke hjerterytmeforstyrrelser assosiert med samtidig behandling med digitalisglykosider eller visse antiarytmika.

Irbesartan fjernes ikke ved hemodialyse. I hvilken grad hydroklortiazid fjernes ved hemodialyse, er ikke avklart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: angiotensin II-reseptorblokkere (ARB) og diuretika, ATC kode: C09DA04.

Virkningsmekanisme

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er en kombinasjon av en angiotensin-II reseptor antagonist, irbesartan, og et tiaziddiuretikum, hydroklortiazid. Kombinasjonen av disse to komponentene gir additiv antihypertensiv effekt og reduserer blodtrykket mer enn hver av de to komponentene alene.

Irbesartan er en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II reseptor (subtype AT₁) antagonist. Den forventes å blokkere alle reaksjoner mediert av angiotensin-II via AT₁ reseptoren, uavhengig av kilde eller syntesevei av angiotensin-II. Den selektive hemmingen av angiotensin-II (AT₁)-reseptorene resulterer i en økning i plasmanivå av renin og angiotensin-II, samt en reduksjon i plasma aldosteronkonsentrasjonen. Serumkalium blir ikke signifikant påvirket av irbesartan alene ved de anbefalte doser hos pasienter uten risiko for elektrolyttforstyrrelser (se pkt. 4.4 og 4.5). Irbesartan hemmer ikke ACE (kininase-II), et enzym som genererer angiotensin-II og også bryter ned bradykinin til inaktive metabolitter. Irbesartan krever ingen metabolsk aktivering for å bli aktiv.

Hydroklortiazid er et tiaziddiuretikum. Den antihypertensive virkningsmekanismen til tiaziddiuretika er ikke fullstendig kjent. Tiazider påvirker renale tubulære mekanismer for reabsorpsjon av elektrolytter ved å direkte øke utskillelsen av natrium og klorid i omtrent like mengder. Den diuretiske effekten av hydroklortiazid reduserer plasmavolumet, øker plasmareninaktiviteten, øker aldosteronsekresjon, med påfølgende økning i utskillelse av kalium og bikarbonat i urinen samt reduksjon i serumkalium. Sannsynligvis via blokade av renin-angiotensin-aldosteron systemet, kan samtidig behandling med irbesartan reversere kaliumtapet assosiert med disse diuretika. Med hydroklortiazid starter diuresen i løpet av 2 timer, og maksimal effekt opptrer etter ca. 4 timer, mens effekten varer i ca. 6-12 timer.

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

Begrensede kliniske data (7 av 22 pasienter) antyder at pasienter som ikke er kontrollert med 300 mg/12,5 mg kombinasjonen kan respondere på opptitrering til 300 mg/25 mg. Det ble observert en blodtrykkssenkende effekt på både det systoliske (SBT) og diastoliske blodtrykket (DBT) hos disse pasientene (hhv 13,3 og 8,3 mmHg).

Dosering en gang daglig med 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid ga gjennomsnittlig laveste verdi for systolisk/diastolisk placebokorrigert blodtrykksreduksjon på 12,9/6,9 mmHg (24 timer etter dosering) hos pasienter med mild til moderat hypertensjon. Maksimal effekt opptrådte etter 3-6 timer. Vurdert med ambulatorisk blodtrykksmåling ga kombinasjonen 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid en gang daglig jevn reduksjon i blodtrykket over 24 timer med gjennomsnittlig 24-timers placebokorrigert systolisk/diastolisk reduksjon på 15,8/10,0 mmHg. Med ambulatorisk blodtrykksmåling var minste til høyeste effekt med irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg på 100 %. Målt ved legebesøk var minste til høyeste effekt på hhv. 68 % og 76 % med irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg og 300 mg/12,5 mg. Disse effektene over 24 timer ble registrert uten at blodtrykket ble senket uforholdsmessig mye ved maksimal blodtrykkreduksjon og er forenlig med sikker og effektiv blodtrykksreduksjon med doseringsintervall en gang daglig.

Hos pasienter som ikke var adekvat kontrollert med 25 mg hydroklortiazid alene, ga tillegg av irbesartan en ytterligere gjennomsnittlig placebosubtrahert systolisk/diastolisk blodtrykkreduksjon på 11,1/7,2 mmHg.

Den blodtrykksreducerende effekten av irbesartan i kombinasjon med hydroklortiazid er merkbar allerede etter første dose og øker ytterligere i løpet av 1-2 uker med maksimal effekt etter 6-8 uker. I langtids oppfølgingsstudier var effekten av irbesartan/hydroklortiazid opprettholdt etter mer enn ett år. Selv om rebound hypertensjon ikke er spesielt undersøkt med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, har dette ikke vært sett hverken med irbesartan eller hydroklortiazid.

Effekten av kombinasjonen irbesartan og hydroklortiazid på morbiditet og mortalitet er ikke undersøkt. Epidemiologiske studier har vist at langtidsbehandling med hydroklortiazid reduserer risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Det er ingen alders- eller kjønnsforskjell i respons på irbesartan/hydroklortiazid. Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin systemet, har fargede pasienter med hypertensjon betydelig mindre virkning av irbesartan monoterapi. Når irbesartan administreres samtidig med en lav dose hydroklortiazid (f.eks. 12,5 mg daglig), nærmer den antihypertensive effekten seg hos fargede pasienter den en ser hos ikke-fargede pasienter.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av irbesartan/hydroklortiazid som initial terapi for alvorlig hypertensjon (definert som SeDBP \geq 110 mm Hg) ble evaluert i en multisenter, randomisert, dobbelt-blind, 8-ukers, parallell-arm studie med aktiv kontroll. Totalt 697 pasienter ble randomisert i et 2:1 forhold til enten irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg eller irbesartan 150 mg og opptitrert (før måling av respons av den lave dosen) etter en uke til irbesartan/hydroklortiazid 300 mg/25 mg eller irbesartan 300 mg.

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

Det primære endepunktet i studien var å sammenligne andelen pasienter som har nådd behandlingsmålet (SeDBP $<$ 90 mm Hg) etter 5 uker. 47,2 % av pasientene med kombinasjonsbehandling nådde behandlingsmålet sammenlignet med 33,2 % av pasientene behandlet med irbesartan alene ($p = 0,0005$). Gjennomsnittlig baseline blodtrykk var omtrent 172/113 mm Hg i hver behandlingsarm, og reduksjon i SeSBP/SeDBP etter fem uker var 30,8/24,0 mm Hg og 21,1/19,3 mm Hg for henholdsvis irbesartan/hydroklortiazid og irbesartan ($p < 0,0001$).

Typen og insidensen av bivirkninger rapportert for pasienter behandlet med kombinasjon var sammenlignbar med bivirkningene for pasienter på monoterapi. I løpet av den åtte uker lange behandlingsperioden var det ingen rapporterte tilfeller av synkope i noen av behandlingsgruppene. Det var henholdsvis 0,6 % og 0 % pasienter med hypotensjon og 2,8 % og 3,1 % pasienter med svimmelhet som bivirkning i kombinasjons- og monoterapigruppene.

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)). ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati. Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

Ikke-melanom hudkreft

Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft. En studie omfattet en populasjon bestående av 71 533 tilfeller av basalcellekarsinom (BCC) og 8629 tilfeller av epitelcellekarsinom (SCC). Begge gruppene ble sammenlignet med henholdsvis 1 430 833 og 172 462 befolkningskontroller. Høy bruk av HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg kumulativ dose) ble assosiert med justert odds ratio (OR) på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) for BCC og SCC. En annen studie viste en mulig sammenheng mellom leppekreft (SCC) og eksponering for HCTZ: 633 tilfeller av leppekreft ble sammenlignet med 63 067 befolkningskontroller ved bruk av en parvis matching strategi. Studien demonstrerte at risikoen økte med økende kumulativ dose, med en justert OR på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6), økende til OR på 3,9 (3,0-4,9) ved høy bruk (~25 000 mg) og OR på 7,7 (5,7-10,5) for den høyeste kumulative dosen (~100 000 mg) (se også pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Samtidig behandling med hydroklortiazid og irbesartan har ingen effekt på farmakokinetikken til noen av legemidlene.

Absorpsjon

Irbesartan og hydroklortiazid er peroralt virksomme stoffer og krever ikke biotransformasjon for å bli aktive. Etter peroral administrering av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er den absolutte biotilgjengeligheten for irbesartan 60-80 % og for hydroklortiazid 50-80 %. Mat påvirker ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentivas biotilgjengelighet. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 1,5-2 timer etter peroral administrering for irbesartan og 1-2,5 timer for hydroklortiazid.

Distribusjon

Plasmaproteinbinding av irbesartan er ca. 96 % med neglisjerbar binding til cellulære blodkomponenter. Distribusjonsvolumet til irbesartan er 53-93 liter. Hydroklortiazid er 68 % proteinbundet i plasma og distribusjonsvolumet er 0,83-1,14 l/kg.

Linearitet/ikke-linearitet

Irbesartan har en lineær og doseproporsjonal farmakokinetikk i doseområdet 10 til 600 mg. En relativt mindre økning i absorpsjon ble registrert i doser utover 600 mg. Mekanismen for dette er ikke kjent. Total og renal clearance er henholdsvis 157-176 ml/min. og 3,0-3,5 ml/min. Terminal eliminasjonshalveringstid for irbesartan er 11-15 timer. Steady-state plasmakonsentrasjon oppnås i løpet av 3 dager etter start med dosering é gang daglig. Begrenset akkumulering av irbesartan (< 20 %) er observert i plasma etter gjentatt é gang daglig dosering. I en studie ble det observert noe høyere plasmakonsentrasjon av irbesartan hos kvinnelige hypertensjonspasienter. Imidlertid var det ingen forskjell i halveringstid og akkumulering av irbesartan. Ingen doseringsjustering er nødvendig hos kvinnelige pasienter. Irbesartans AUC og C_{maks} verdier var også noe høyere hos eldre personer (≥ 65 år) sammenliknet med yngre personer (18-40 år). Imidlertid var ikke terminal halveringstid signifikant endret. Ingen doseringsjustering er nødvendig hos eldre. Gjennomsnittlig plasmahalveringstid for hydroklortiazid rapporteres å være i området 5-15 timer.

Biotransformasjon

Etter peroral eller intravenøs administrasjon av ^{14}C irbesartan, er 80-85 % av plasmaradioaktivitet forårsaket av uforandret irbesartan. Irbesartan metaboliseres i leveren via glukuronidkonjugering og oksidering. Hovedmetabolitten i blodsirkulasjonen er irbesartanglukuronid (ca. 6 %). *In vitro* studier

indikerer at irbesartan primært oksideres av cytokrom P450-enzymet CYP2C9; isoenzym CYP3A4 har neglisjerbar effekt.

Eliminasjon

Irbesartan og dets metabolitter elimineres både biliært og renalt. Etter peroral eller intravenøs administrering av ¹⁴C irbesartan gjenfinnes omkring 20 % av radioaktiviteten i urinen og resten i feces. Mindre enn 2 % av dosen utskilles i urinen som uforandret irbesartan. Hydroklortiazid metaboliseres ikke, men elimineres hurtig via nyrene. Minst 61 % av en peroral dose elimineres uforandret i løpet av 24 timer. Hydroklortiazid krysser placenta og utskilles i brystmelk, men passerer ikke blod-hjerne barrieren.

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med mild til moderat cirrhose er irbesartans farmakokinetiske parametre ikke signifikant endret. Studier er ikke utført hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Irbesartan/hydroklortiazid

Potensiell toksisitet av kombinasjonen irbesartan/hydroklortiazid ble evaluert i rotter og macaque-aper i studier med varighet opp til 6 mnd. Det ble ikke observert noen toksikologiske funn med relevans til human terapeutisk bruk.

Følgende forandringer, observert hos rotter og macaque-aper som fikk irbesartan/hydroklortiazid kombinasjonen som 10/10 og 90/90 mg/kg/dag, ble også sett med ett av de to legemidlene alene og/eller var sekundært til reduksjon i blodtrykket (ingen signifikante toksikologiske interaksjoner ble observert):

- nyreforandringer, karakterisert ved en lett økning i serum urea og kreatinin og hyperplasi/hypertrofi av det juxtaglomerulære apparat, noe som er en direkte konsekvens av irbesartans interaksjon med renin-angiotensin systemet.
- lett reduksjon i erytrocyttparametre (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit)
- fargeforandring, sår og fokal nekrose av mageslimhinnen ble observert hos noen få rotter i en 6 mnd. toksisitetsstudie med irbesartan 90 mg/kg/dag, hydroklortiazid 90 mg/kg/dag og irbesartan/hydroklortiazid 10/10 mg/kg/dag. Disse lesjonene ble ikke observert hos aper;
- fall i serumkalium som skyldes hydroklortiazid som delvis ble forebygget da hydroklortiazid ble gitt i kombinasjon med irbesartan.

De fleste av effektene ovenfor synes å være en følge av irbesartans farmakologiske aktivitet (blokkade av angiotensin-II indusert hemming av reninfrisettelse med stimulering av reninproduserende celler), og dette sees også med angiotensin konvertasehemmere. Disse funnene synes ikke å ha noen relevans for bruk i terapeutiske doser av irbesartan/hydroklortiazid hos mennesker.

Ingen teratogene effekter ble sett hos rotter som fikk irbesartan og hydroklortiazid i kombinasjon i doser som ga toksiske reaksjoner i mordyret. Effekten til irbesartan/hydroklortiazid kombinasjonen på fertilitet er ikke evaluert i dyrestudier, siden det ikke er vist effekt på fertilitet hos dyr eller mennesker med hverken irbesartan eller hydroklortiazid gitt alene. En annen angiotensin-II reseptor antagonist, gitt alene, påvirket fertilitetsparametre i dyrestudier. Disse funnene ble også observert ved lavere doser av denne angiotensin-II antagonist da den ble gitt i kombinasjon med hydroklortiazid.

Det var ingen holdepunkter for mutagenitet eller klastogenitet med kombinasjonen irbesartan/hydroklortiazid. Det karsinogene potensialet av irbesartan og hydroklortiazid i kombinasjon er ikke evaluert i dyrestudier.

Irbesartan

Det foreligger ingen tegn på unormal systemisk eller målorgantoksisitet ved klinisk relevante doser. I ikke-kliniske sikkerhetsstudier har høye doser av irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos rotter og ≥ 100 mg/kg/dag hos aper) forårsaket en reduksjon i erytrocyttparametre (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit). Ved svært høye doser (≥ 500 mg/kg/dag) induiserte irbesartan degenerative forandringer i nyrene (som interstitiell nefritt, tubulær distensjon, basofile tubuli, økt plasmakonsentrasjon av urea og kreatinin) hos rotter og aper. Dette anses å være sekundært til den hypotensive effekten av legemidlet som medfører redusert nyregjennomblødning. Videre induiserte irbesartan hyperplasi/hypertrofi av de juxtaglomerulære celler (hos rotter ved ≥ 90 mg/kg/dag, hos aper ≥ 10 mg/kg/dag). Alle disse forandringene ble ansett å være en følge av irbesartans farmakologiske effekt. Ved terapeutiske doser av irbesartan hos menneske synes denne hyperplasien/hypertrofien av de juxtaglomerulære cellene ikke å ha noen relevans.

Det var ingen holdepunkter for mutagenitet, klastogenitet eller karsinogenitet.

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

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

Hydroklortiazid

Tvetydige tegn på gentoksisitet eller karsinogenisitet ble funnet i noen eksperimentelle modeller.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Krysskarmellosenatrium

Hypromellose

Silikondioksid

Magnesiumstearat

Filmdrasjé:

Laktosemonohydrat

Hypromellose

Titandioksid

Makrogol 3000

Rødt og gult jernoksid

Karnaubavoks

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares over 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Esker med 14 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.
Esker med 28 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.
Esker med 30 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.
Esker med 56 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.
Esker med 84 tabletter filmdrasjerte i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.
Esker med 90 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.
Esker med 98 tabletter filmdrasjerte i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.
Esker med 56 x 1 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/Perforerte aluminium endose blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tjekkia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/377/017-022
EU/1/06/377/031-032

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første Markedsføringstillatelse: 19. januar 2007
Dato for siste fornyelse: 27. februar 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 300 mg irbesartan og 25 mg hydroklortiazid.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjert tablett inneholder 53,3 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Rosa, bikonveks, oval-formet med et hjerte trykt på den ene siden og tallet 2788 trykt på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon.

Denne fastdosekombinasjonen er indisert hos voksne pasienter hvor blodtrykket ikke er adekvat kontrollert med irbesartan eller hydroklortiazid alene (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kan tas en gang daglig, til eller utenom måltider.

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

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

- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg kan gis til pasienter hvor blodtrykket ikke er adekvat kontrollert med hydroklortiazid eller irbesartan 150 mg alene;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg kan gis til pasienter som ikke er tilfredsstillende kontrollert med irbesartan 300 mg eller Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg kan gis til pasienter som ikke er tilfredsstillende kontrollert med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg.

Doser høyere enn 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid en gang daglig anbefales ikke.

Om nødvendig kan Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gis sammen med et annet legemiddel mot hypertensjon (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Pga. hydroklortiazidkomponenten anbefales ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min). Loop-diuretika bør velges framfor tiazider til disse pasientene. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon hvor kreatinin clearance er \geq 30 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er ikke indisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Tiazider bør brukes med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon. Ingen doseringsjustering av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Eldre

Ingen doseringsjustering av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er nødvendig hos eldre.

Pediatrik populasjon

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva anbefales ikke brukt hos barn og ungdom på grunn av at sikkerhet og effekt ennå ikke har blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller andre sulfonamidderiverte substanser (hydroklortiazid er en sulfonamidderivert substans)
- Graviditet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min)
- Refraktær hypokalemi, hyperkalsemi
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose og kolestase
- Samtidig bruk av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypotensjon - volumdepleterte pasienter

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

Renal arteriestenose – renovaskulær hypertensjon

Det er økt risiko for alvorlig hypotensjon og nyreinsuffisiens når pasienter med bilateral renal arteriestenose eller stenose i arterien til en enkelt fungerende nyre behandles med angiotensin konvertasehemmere eller angiotensin-II reseptor antagonist. Selv om dette ikke er dokumentert for Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, kan man forvente en lignende effekt.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplanterte

Når Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, anbefales periodisk monitorering av kalium, kreatinin og urinsyre i serum. Erfaring mangler vedrørende administrering av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva hos pasienter med nylig gjennomgått nyretransplantasjon. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3). Tiaziddiuretisk azotemi kan opptre hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ingen doseringsjustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon hvor kreatinin clearance er ≥ 30 ml/min. Imidlertid bør forsiktighet utvises hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance ≥ 30 ml/min, men < 60 ml/min) som får denne fastdosekombinasjonen.

Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel

blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1). Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Nedsatt leverfunksjon

Tiazider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom, ettersom mindre endringer i væske- og elektrolyttbalansen kan utløse hepatisk koma. Det foreligger ingen klinisk erfaring med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Aorta- og mitralstenose; obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

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

Primær aldosteronisme

Pasienter med primær aldosteronisme vil vanligvis ikke respondere på antihypertensiva som virker via hemming av renin-angiotensin systemet. Derfor anbefales ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ved slike tilstander.

Metabolske og endokrine effekter

Tiazidbehandling kan nedsette glukosetoleransen. Latent diabetes mellitus kan bli manifest under behandling med tiazider. Irbesartan kan indusere hypoglykemi, spesielt hos diabetespasienter. Monitorering av blodsukker bør vurderes hos pasienter behandlet med insulin eller antidiabetika, og en dosejustering av insulin eller antidiabetika kan være nødvendig hvis indisert (se pkt. 4.5).

Tiazidbehandling er assosiert med økning i kolesterol- og triglyseridnivåer, men med dosen på 12,5 mg som Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inneholder, er imidlertid minimale eller ingen effekter rapportert.

Hyperurikemi kan forekomme og symptomatisk urinsyreigikt kan utløses hos visse pasienter som får tiazidbehandling.

Elektrolyttforstyrrelser

Som for enhver pasient som får diuretikabehandling, bør elektrolytter i serum kontrolleres regelmessig.

Tiazider, inkludert hydroklortiazid, kan gi væske- eller elektrolyttforstyrrelse (hypokalemi, hyponatremi og hypokloremisk alkalose). Varselsignaler på væske- eller elektrolyttforstyrrelser er munntørrehet, tørste, slapphet, døsighet, søvnløshet, rastløshet, muskelsmerter eller -kramper, muskeltretthet, hypotensjon, oliguri, tachykardi og gastrointestinale forstyrrelser som kvalme og oppkast.

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

Derimot vil hyperkalemi kunne oppstå pga irbesartankomponenten av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, spesielt samtidig med nedsatt nyrefunksjon og/eller hjertesvikt og diabetes mellitus. Adekvat monitorering av serumkalium hos risikopasienter anbefales. Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd eller kaliumholdige salterstatninger bør brukes med forsiktighet ved samtidig behandling med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva (se pkt. 4.5).

Det er ikke vist at irbesartan reduserer eller forhindrer diuretikainduert hyponatremi. Kloridmangelen er vanligvis mild og krever sjelden behandling.

Tiazider kan nedsette utskillelsen av kalsium i urinen og gi en forbigående og lett økning av serum kalsium uten kjent feil ved kalsiummetabolismen. Betydelig hyperkalsemi kan være tegn på maskert hyperparatyreoidisme. Tiazider bør seponeres før en utfører utredning av paratyreoidfunksjon.

Tiazider er vist å øke urinutskillelsen av magnesium, som kan resultere i hypomagnesemi.

Litium

Kombinasjon av litium og Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Antidopingtest

Hydroklortiazidinnholdet i dette legemiddelet kan gi positivt analyseresultat i antidoping tester.

Generelt

Hos pasienter hvor vaskulær tonus og nyrefunksjon hovedsakelig avhenger av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f. eks. pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt eller underliggende nyresykdom, inkludert renal arteriestenose), er akutt hypotensjon, azotemi, oliguri eller sjeldnere også akutt nyresvikt, sett ved behandling med ACE-hemmere eller angiotensin II-antagonister som påvirker dette systemet (se pkt. 4.5). Som for ethvert antihypertensivt legemiddel, vil en meget kraftig blodtryksreduksjon hos pasienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulær sykdom kunne resultere i hjerteinfarkt eller hjerneslag.

Hypersensitivitetsreaksjoner mot hydroklortiazid kan opptre hos pasienter med eller uten allergi eller bronkial astma i anamnesen, men er mer sannsynlig hos pasienter med en slik sykehistorie. Eksaserbasjoner eller aktivering av systemisk lupus erythematosus er rapportert ved bruk med tiaziddiuretika.

Det er rapportert om tilfeller av fotosensitivitetsreaksjoner med tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Hvis fotosensitivitetsreaksjon oppstår under behandling anbefales det å seponere behandlingen. Hvis readministrering av diuretikumet anses som nødvendig, anbefales det å beskytte utsatte områder mot solen eller kunstig UVA.

Graviditet

Behandling med Angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonist ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se punkt 4.3 og 4.6).

Koroidal effusjon, akutt myopati og sekundær akutt trangvinkelglaukom

Sulfonamider, eller sulfonamidderivater, kan forårsake idiosynkratiske reaksjoner, som resulterer i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, forbigående myopati og akutt trangvinkelglaukom. Selv om hydroklortiazid er et sulfonamid, har kun isolerte tilfeller av akutt trangvinkelglaukom så langt vært rapportert med hydroklortiazid. Symptomer inkluderer akutt innsettende redusert synsskarphet eller okular smerte og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter legemiddeloppstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Den primære behandlingen er å avbryte inntak av legemiddel så raskt som mulig. Det kan være behov for å vurdere umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling dersom det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Risikofaktorer for utvikling av akutt trangvinkelglaukom kan inkludere sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen (se pkt. 8).

Ikke-melanom hudkreft

I to epidemiologiske studier fra det danske «Cancerregister» er det sett en økning i risiko for ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom) i pasienter med høy kumulativ dose av hydroklortiazid (HCTZ).

Fotosensitiserende effekter av HCTZ kan virke som en mulig mekanisme for ikke-melanom hudkreft. Pasienter som tar HCTZ bør informeres om risikoen for ikke-melanom hudkreft, samt rådes til å sjekke huden sin regelmessig for nye lesjoner, og raskt ta kontakt med lege ved mistenksomme hudforandringer. Forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV, bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig beskyttelse for å minimere risikoen for ikke-melanom hudkreft. Mistenksomme hudforandringer bør undersøkes umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikke-melanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av HCTZ revurderes (se også pkt. 4.8).

Akutt respiratorisk toksisitet

Svært sjeldne alvorlige tilfeller av akutt respiratorisk toksisitet, inkludert akutt lungesviktsyndrom (ARDS), har blitt rapportert etter inntak av hydroklortiazid. Lungeødem utvikles typisk innen noen

minutter til timer etter inntak av hydroklortiazid. Tidlige symptomer inkluderer dyspné, feber, forverret lungefunksjon og hypotensjon. Hvis akutt lungesviktsyndrom mistenkes, bør Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva seponeres og hensiktsmessig behandling igangsettes. Hydroklortiazid skal ikke gis til pasienter som tidligere har opplevd akutt lungesviktsyndrom etter inntak av hydroklortiazid.

Hjelpestoffer

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre antihypertensive legemidler

Den antihypertensive effekten av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kan økes ved samtidig bruk av andre antihypertensive legemidler. Irbesartan og hydroklortiazid (i doser opp til 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid) er trygt blitt gitt sammen med andre antihypertensiva inkludert kalsiumkanalblokkere og betablokkere. Forutgående behandling med høye doser diuretika kan resultere i volumdepleksjon og risiko for hypotensjon når behandling med irbesartan med eller uten tiaziddiuretika initieres, med mindre volumdepleksjon korrigeres først (se pkt. 4.4).

Legemidler som inneholder aliskiren eller ACE-hemmere

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Litium

Reversibel økning i serumlitium og toksisitet har vært rapportert ved samtidig behandling med litium og ACE-hemmere. Så langt er lignende effekter rapportert med irbesartan meget sjeldent. Videre er renal utskillelse av litium redusert ved tiazidbehandling slik at risikoen for litiumtoksisitet kan øke med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Derfor anbefales ikke kombinasjonen litium og Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva (se pkt. 4.4). Hvis kombinasjonen anses nødvendig, anbefales nøye monitorering av serumlitium.

Legemidler som påvirker kalium

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

Legemidler som blir påvirket av serumkaliumforstyrrelser

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

Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler

Dersom angiotensin-II antagonister gis sammen med ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, (NSAIDs) (dvs. selektive COX-2 hemmere, acetylsalisylsyre (> 3 g/dag) og ikke-selektive NSAIDs), kan den antihypertensive effekten reduseres.

Som med ACE-hemmere kan samtidig bruk av angiotensin-II antagonist og NSAIDs føre til økt risiko for forverring av nyrefunksjonen, eventuelt akutt nyresvikt, og økning av serumkalium, spesielt hos pasienter med dårlig nyrefunksjon i anamnesen. Kombinasjonen bør gis med forsiktighet, spesielt hos eldre. Pasienter må få nok væske og man bør vurdere overvåkning av nyrefunksjonen, både etter behandlingsstart og periodisk senere.

Repaglinid

Irbesartan har potensial til å hemme OATP1B1. I en klinisk studie ble det rapportert at irbesartan økte C_{max} og AUC for repaglinid (substrat for OATP1B1) med henholdsvis 1,8 ganger og 1,3 ganger når irbesartan ble administrert 1 time før repaglinid. I en annen studie ble det ikke rapportert om noen relevant farmakokinetisk interaksjon da de to legemidlene ble administrert samtidig. Derfor kan en dosejustering av antidiabetisk behandling, som repaglinid, være nødvendig (se pkt. 4.4).

Ytterligere informasjon om interaksjoner med irbesartan

I kliniske studier ble irbesartans farmakokinetikk ikke påvirket av hydroklortiazid. Irbesartan metaboliseres hovedsakelig via CYP2C9 og i mindre grad via glukuronidering. Ingen signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner ble sett ved samtidig behandling med irbesartan og warfarin, som også metaboliseres via CYP2C9. Effekten av CYP2C9-induktorer som rifampicin på irbesartans farmakokinetikk er ikke vurdert. Digoksins farmakokinetikk ble ikke endret ved samtidig behandling med irbesartan.

Ytterligere informasjon om interaksjoner med hydroklortiazid

Ved samtidig administrering kan følgende legemidler reagere med tiaziddiuretika:

Alkohol: potensering av ortostatisk hypotensjon kan inntre;

Antidiabetika (perorale midler og insulin): dosejustering av det antidiabetiske legemidlet kan bli nødvendig (se pkt. 4.4);

Kolestyramin og kolestipol (resiner): absorpsjonen av hydroklortiazid hemmes av anionbyttende resiner. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva bør tas minimum én time før eller fire timer etter disse legemidlene;

Kortikosteroider, ACTH: tap av elektrolytter, spesielt hypokalemi, kan bli forsterket;

Digitalisglykosider: tiazidindusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan utløse digitalisindusert hjertearytmi (se pkt. 4.4);

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler: administrering av ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler kan redusere den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive effekten av tiazid diuretika hos noen pasienter;

Pressoraminer (f.eks. noradrenalin): effekten av vasopressoriske aminer kan bli nedsatt, men ikke tilstrekkelig til ikke å bruke dem;

Ikke-depolariserende skjelettmuskelrelakserende midler (f.eks. tubokurarin): effekten av ikke-depolariserende skjelettmuskelrelakserende midler kan bli potensert av hydroklortiazid;

Legemidler mot urinsyregikt: doseringsjustering av legemidler mot urinsyregikt kan bli nødvendig ettersom hydroklortiazid kan øke serumurinsyre. Økning i dosen av probenecid eller sulfipyrazon kan bli nødvendig. Samtidig behandling med tiaziddiuretika kan øke insidensen av hypersensitivitetsreaksjoner mot allopurinol;

Kalsiumsalter: tiaziddiuretika kan øke serumkalsium grunnet nedsatt utskillelse. Dersom kalsiumsupplement eller kalsiumsparende legemidler (f.eks. vitamin D) må gis, bør serum kalsium overvåkes og kalsiumdosene justeres i samsvar med dette;

Karbamazepin: samtidig bruk av karbamazepin og hydroklortiazid har blitt forbundet med risiko for symptomatisk hyponatremi. Elektrolytter bør overvåkes ved samtidig bruk. En annen klasse av diuretika bør brukes hvis mulig;

Andre interaksjoner: den hyperglykemiske effekten av betablokkere og diazoksid kan bli forsterket av tiazider. Antikolinerge stoffer (f.eks. atropin, beperiden) kan øke biotilgjengeligheten av diuretika av tiazidtype ved å redusere gastrointestinal motilitet og ventrikkelens tømningshastighet. Tiazider kan øke risikoen for bivirkninger som skyldes amantadin. Tiazider kan redusere den renale utskillelsen av cytotokiske legemidler (f.eks. cyklofosamid, metotreksat) og potensere deres myelosuppressive effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Angiotensin II-reseptorantagonister:

Behandling med AII-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se punkt 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med AII-reseptorantagonister kontraindisert (se punkt 4.3 og 4.4).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av Angiotensin-II reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonist ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for AII-reseptorantagonist i andre og tredje trimester kan medføre føtotoxisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se punkt 5.3).

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AII-reseptorantagonister i andre eller tredje trimester av svangerskapet.

Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt AII-reseptorantagonister under svangerskapet (se punkt 4.3 og 4.4).

Hydroklortiazid

Det er begrenset erfaring med bruk av hydroklortiazid under graviditet, spesielt under første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige. Hydroklortiazid passerer placenta. Basert på hydroklortiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan bruk av dette under andre og tredje trimester påvirke foster-placenta-perfusjonen og medføre føtal eller neonatal ikterus, forstyrrelse av elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

Hydroklortiazid skal ikke brukes ved svangerskapsødem, svangerskapshypertensjon eller preeklampsi på grunn av risiko for redusert plasmavolum og hypoperfusjon til placenta, med mindre sykdomsutviklingen tilsier det.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot essensiell hypertensjon hos gravide kvinner, bortsett fra i sjeldne tilfeller når ingen annen behandling kan gis.

Siden Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inneholder hydroklortiazid, anbefales det ikke i første trimester. Bytte til annen passende behandling bør gjennomføres før planlagt graviditet.

Amming

Angiotensin II-reseptorantagonister

Etttersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ved amming, er Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte

behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Det er ukjent om irbesartan eller dens metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotter har vist utskillelse av irbesartan eller dens metabolitter i melk (for detaljer se pkt. 5.3).

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid skilles ut i små mengder i morsmelk hos mennesker. Tiazider i høye doser som forårsaker kraftig diurese kan hemme melkeproduksjonen. Bruk av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ved amming anbefales ikke. Dersom Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva brukes ved amming, skal dosen holdes så lav som mulig.

Fertilitet

Irbesartan hadde ingen effekt på fertilitet hos behandlede rotter og deres avkom opp til dosenivåene som fremkalte de første tegn på toksisitet hos foreldrene (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Irbesartan/hydroklortiazid kombinasjon

Av 898 hypertensive pasienter, som i placebokontrollerte studier fikk forskjellige doser irbesartan/hydroklortiazid (doseområde: 37,5 mg/6,25 mg til 300 mg/25 mg), opplevde 29,5 % av pasientene bivirkninger. De vanligst rapporterte bivirkningene var svimmelhet (5,6 %), utmattelse (4,9 %), kvalme/oppkast (1,8 %) og unormal vannlating (1,4 %). I tillegg ble økning i blodureanitrogen (BUN) (2,3 %), kreatinkinase (1,7 %) og kreatinin (1,1 %) også vanligvis sett i studiene.

Tabell 1 viser bivirkningene som ble observert gjennom spontanrapportering og i rapporter fra placebokontrollerte studier.

Forekomsten av bivirkningene som vises nedenfor defineres slik: svært vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

<i>Undersøkelser:</i>	Vanlige:	økninger i urinstoff i blodet (BUN), kreatinin og kreatinkinase
	Mindre vanlige:	reduksjoner i serum kalium og natrium
<i>Hjertesykdommer:</i>	Mindre vanlige:	synkope, hypotensjon, takykardi, ødem
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	Vanlige:	svimmelhet
	Mindre vanlige:	ortostatisk svimmelhet
	Ikke kjent:	hodepine
<i>Sykdommer i øre og labyrint:</i>	Ikke kjent:	tinnitus
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</i>	Ikke kjent:	hoste
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	Vanlige	kvalme/oppkast

	Mindre vanlige:	diaré
	Ikke kjent:	dyspepsi, dysgeusi
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>	Vanlige:	unormal vannlating
	Ikke kjent:	nedsatt nyrefunksjon inkludert isolerte tilfeller av nyresvikt hos risikopasienter (se pkt. 4.4)
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	Mindre vanlige:	hevelse i ekstremitetene
	Ikke kjent:	artralg, myalgi
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>	Ikke kjent:	hyperkalemi
<i>Karsykdommer:</i>	Mindre vanlige:	rødming
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	Vanlige	tretthet
<i>Forstyrrelser i immunsystemet:</i>	Ikke kjent:	tilfeller av hypersensitivitetsreaksjoner slik som angioødem, utslett, urtikaria
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	Mindre vanlige	gulsot
	Ikke kjent:	hepatitt, unormal leverfunksjon
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:</i>	Mindre vanlige:	sexuell dysfunksjon, forandringer i libido

Tilleggsinformasjon om de individuelle komponentene

I tillegg til bivirkningene ovenfor for kombinasjonsproduktet, kan andre bivirkninger som tidligere er rapportert med en av de individuelle komponentene være en potensiell bivirkning av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Tabell 2 og 3 under viser bivirkninger som er rapportert for de individuelle komponentene i Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Tabell 2: Bivirkninger som er rapportert ved bruk av irbesartan alene		
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Ikke kjent:	anemi, trombocytopeni
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	Mindre vanlige:	brystmerter
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Ikke kjent:	anafylaktisk reaksjon inkludert anafylaktisk sjokk
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>	Ikke kjent:	hypoglykemi

Tabell 3: Bivirkninger som er rapportert ved bruk av hydroklortiazid alene		
<i>Undersøkelser:</i>	Ikke kjent:	elektrolyttforstyrrelser (inkludert hypokalemi og hyponatremi, se pkt. 4.4), hyperurikemi, glykosuri, hyperglykemi, økning av kolesterol og triglyserider
<i>Hjertesykdommer:</i>	Ikke kjent:	hjerterytmeforstyrrelser
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer:</i>	Ikke kjent:	aplastisk anemi, benmargdepresjon, nøytropeni/agranulocytose, hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	Ikke kjent:	vertigo, parestesi, ørhet, rastløshet
<i>Øyesykdommer:</i>	Ikke kjent:	forbigående tåkesyn, xantopsi, akutt myopati og sekundær akutt trangvinkelglaukom, koroidal effusjon
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</i>	Svært sjeldne:	akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)
	Ikke kjent:	respiratorisk distress (inkludert pneumoni og lungeødem)
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	Ikke kjent:	pankreatitt, anoreksi, diaré, forstoppelse, magebesvær, sialadenitt, redusert appetitt
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>	Ikke kjent:	interstitiell nefritt, nedsatt nyrefunksjon

<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>	Ikke kjent:	anafylaktiske reaksjoner, toksisk epidermal nekrolyse, nekrotiserende angitt (vaskulitt, kutan vaskulitt), kutan lupus erytematosuslignende reaksjoner, reaktivering av kutan lupus erytematosus, fotosensitivitetsreaksjoner, utslett, urtikaria
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	Ikke kjent:	svakhet, muskelspasmer
<i>Karsykdommer:</i>	Ikke kjent:	postural hypotensjon
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	Ikke kjent:	feber
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	Ikke kjent:	gulsott (intrahepatisk kolestatisk gulsott)
<i>Psykiatriske lidelser:</i>	Ikke kjent:	depresjon, søvnforstyrrelser
<i>Ondartet svulst, malign og uspesifisert (inkludert cyster og polypper)</i>	Ikke kjent:	ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom)

Ikke-melanom hudkreft

Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ingen spesiell informasjon foreligger mht. behandling av overdose med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Pasienten bør overvåkes nøye, og behandlingen bør være symptomatisk og understøttende. Behandlingen avhenger av tiden siden inntak og alvorlighetsgraden av symptomene. Foreslåtte tiltak inkluderer indusering av brekninger og/eller ventrikkelskylling. Aktivt kull kan være nyttig i behandling av overdose. Serum elektrolytter og kreatinin bør kontrolleres hyppig. Dersom hypotensjon opptrer, bør pasienten plasseres i liggende stilling og gis hurtig tilførsel av salt- og volumerstatning.

Den mest sannsynlige manifestasjonen av overdose med irbesartan forventes å være hypotensjon og takykardi; bradykardi kan også opptre.

Overdose med hydroklortiazid er assosiert med elektrolytttap (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) og dehydrering som skyldes stor diurese. De vanligste tegn og symptomer på overdose er kvalme og somnolens. Hypokalemi kan føre til muskelspasmer og/eller forsterke hjerterytmeforstyrrelser assosiert med samtidig behandling med digitalisglykosider eller visse antiarytmika.

Irbesartan fjernes ikke ved hemodialyse. I hvilken grad hydroklortiazid fjernes ved hemodialyse, er ikke avklart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: angiotensin II-reseptorblokkere (ARB) og diuretika, ATC kode: C09DA04.

Virkningsmekanisme

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er en kombinasjon av en angiotensin-II reseptor antagonist, irbesartan, og et tiaziddiuretikum, hydroklortiazid. Kombinasjonen av disse to komponentene gir additiv antihypertensiv effekt og reduserer blodtrykket mer enn hver av de to komponentene alene.

Irbesartan er en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II reseptor (subtype AT₁) antagonist. Den forventes å blokkere alle reaksjoner mediert av angiotensin-II via AT₁ reseptoren, uavhengig av kilde eller syntesevei av angiotensin-II. Den selektive hemmingen av angiotensin-II (AT₁)-reseptorene resulterer i en økning i plasmanivå av renin og angiotensin-II, samt en reduksjon i plasma aldosteronkonsentrasjonen. Serumkalium blir ikke signifikant påvirket av irbesartan alene ved de anbefalte doser hos pasienter uten risiko for elektrolyttforstyrrelser (se pkt. 4.4 og 4.5). Irbesartan hemmer ikke ACE (kininase-II), et enzym som genererer angiotensin-II og også bryter ned bradykinin til inaktive metabolitter. Irbesartan krever ingen metabolsk aktivering for å bli aktiv.

Hydroklortiazid er et tiaziddiuretikum. Den antihypertensive virkningsmekanismen til tiaziddiuretika er ikke fullstendig kjent. Tiazider påvirker renale tubulære mekanismer for reabsorpsjon av elektrolytter ved å direkte øke utskillelsen av natrium og klorid i omtrent like mengder. Den diuretiske effekten av hydroklortiazid reduserer plasmavolumet, øker plasmareninaktiviteten, øker aldosteronsekresjon, med påfølgende økning i utskillelse av kalium og bikarbonat i urinen samt reduksjon i serumkalium. Sannsynligvis via blokade av renin-angiotensin-aldosteron systemet, kan samtidig behandling med irbesartan reversere kaliumtapet assosiert med disse diuretika. Med hydroklortiazid starter diuresen i løpet av 2 timer, og maksimal effekt opptrer etter ca. 4 timer, mens effekten varer i ca. 6-12 timer.

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

Begrensede kliniske data (7 av 22 pasienter) antyder at pasienter som ikke er kontrollert med 300 mg/12,5 mg kombinasjonen kan respondere på opptitrering til 300 mg/25 mg. Det ble observert en blodtrykksenkende effekt på både det systoliske (SBT) og diastoliske blodtrykket (DBT) hos disse pasientene (hhv 13,3 og 8,3 mmHg).

Dosering en gang daglig med 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid ga gjennomsnittlig laveste verdi for systolisk/diastolisk placebokorrigert blodtrykksreduksjon på 12,9/6,9 mmHg (24 timer etter dosering) hos pasienter med mild til moderat hypertensjon. Maksimal effekt opptrådte etter 3-6 timer. Vurdert med ambulatorisk blodtrykksmåling ga kombinasjonen 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid en gang daglig jevn reduksjon i blodtrykket over 24 timer med gjennomsnittlig 24-timers placebokorrigert systolisk/diastolisk reduksjon på 15,8/10,0 mmHg. Med ambulatorisk blodtrykksmåling var minste til høyeste effekt med irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg på 100 %. Målt ved legebesøk var minste til høyeste effekt på hhv. 68 % og 76 % med irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg og 300 mg/12,5 mg. Disse effektene over 24 timer ble registrert uten at blodtrykket ble senket uforholdsmessig mye ved maksimal blodtrykkreduksjon og er forenlig med sikker og effektiv blodtrykksreduksjon med doseringsintervall en gang daglig.

Hos pasienter som ikke var adekvat kontrollert med 25 mg hydroklortiazid alene, ga tillegg av irbesartan en ytterligere gjennomsnittlig placebosubtrahert systolisk/diastolisk blodtrykkreduksjon på 11,1/7,2 mmHg.

Den blodtrykksreducerende effekten av irbesartan i kombinasjon med hydroklortiazid er merkbar allerede etter første dose og øker ytterligere i løpet av 1-2 uker med maksimal effekt etter 6-8 uker. I langtids oppfølgingsstudier var effekten av irbesartan/hydroklortiazid opprettholdt etter mer enn ett år. Selv om rebound hypertensjon ikke er spesielt undersøkt med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, har dette ikke vært sett hverken med irbesartan eller hydroklortiazid.

Effekten av kombinasjonen irbesartan og hydroklortiazid på morbiditet og mortalitet er ikke undersøkt. Epidemiologiske studier har vist at langtidsbehandling med hydroklortiazid reduserer risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Det er ingen alders- eller kjønnsforskjell i respons på irbesartan/hydroklortiazid. Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin systemet, har fargede pasienter med hypertensjon betydelig mindre virkning av irbesartan monoterapi. Når irbesartan administreres samtidig med en lav dose hydroklortiazid (f.eks. 12,5 mg daglig), nærmer den antihypertensive effekten seg hos fargede pasienter den en ser hos ikke-fargede pasienter.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av irbesartan/hydroklortiazid som initial terapi for alvorlig hypertensjon (definert som SeDBP \geq 110 mm Hg) ble evaluert i en multisenter, randomisert, dobbelt-blind, 8-ukers, parallell-arm studie med aktiv kontroll. Totalt 697 pasienter ble randomisert i et 2:1 forhold til enten irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg eller irbesartan 150 mg og opptitrert (før måling av respons av den lave dosen) etter en uke til irbesartan/hydroklortiazid 300 mg/25 mg eller irbesartan 300 mg.

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

Det primære endepunktet i studien var å sammenligne andelen pasienter som har nådd behandlingsmålet (SeDBP $<$ 90 mm Hg) etter 5 uker. 47,2 % av pasientene med kombinasjonsbehandling nådde behandlingsmålet sammenlignet med 33,2 % av pasientene behandlet med irbesartan alene ($p = 0,0005$). Gjennomsnittlig baseline blodtrykk var omtrent 172/113 mm Hg i hver behandlingsarm, og reduksjon i SeSBP/SeDBP etter fem uker var 30,8/24,0 mm Hg og 21,1/19,3 mm Hg for henholdsvis irbesartan/hydroklortiazid og irbesartan ($p < 0,0001$).

Typen og insidensen av bivirkninger rapportert for pasienter behandlet med kombinasjon var sammenlignbar med bivirkningene for pasienter på monoterapi. I løpet av den åtte uker lange behandlingsperioden var det ingen rapporterte tilfeller av synkope i noen av behandlingsgruppene. Det var henholdsvis 0,6 % og 0 % pasienter med hypotensjon og 2,8 % og 3,1 % pasienter med svimmelhet som bivirkning i kombinasjons- og monoterapigruppene.

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)). ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati. Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

Ikke-melanom hudkreft

Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft. En studie omfattet en populasjon bestående av 71 533 tilfeller av basalcellekarsinom (BCC) og 8629 tilfeller av epitelcellekarsinom (SCC). Begge gruppene ble sammenlignet med henholdsvis 1 430 833 og 172 462 befolkningskontroller. Høy bruk av HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg kumulativ dose) ble assosiert med justert odds ratio (OR) på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) for BCC og SCC. En annen studie viste en mulig sammenheng mellom leppekreft (SCC) og eksponering for HCTZ: 633 tilfeller av leppekreft ble sammenlignet med 63 067 befolkningskontroller ved bruk av en parvis matching strategi. Studien demonstrerte at risikoen økte med økende kumulativ dose, med en justert OR på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6), økende til OR på 3,9 (3,0-4,9) ved høy bruk (~25 000 mg) og OR på 7,7 (5,7-10,5) for den høyeste kumulative dosen (~100 000 mg) (se også pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Samtidig behandling med hydroklortiazid og irbesartan har ingen effekt på farmakokinetikken til noen av legemidlene.

Absorpsjon

Irbesartan og hydroklortiazid er peroralt virksomme stoffer og krever ikke biotransformasjon for å bli aktive. Etter peroral administrering av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er den absolutte biotilgjengeligheten for irbesartan 60-80 % og for hydroklortiazid 50-80 %. Mat påvirker ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentivas biotilgjengelighet. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 1,5-2 timer etter peroral administrering for irbesartan og 1-2,5 timer for hydroklortiazid.

Distribusjon

Plasmaproteinbinding av irbesartan er ca. 96 % med neglisjerbar binding til cellulære blodkomponenter. Distribusjonsvolumet til irbesartan er 53-93 liter. Hydroklortiazid er 68 % proteinbundet i plasma og distribusjonsvolumet er 0,83-1,14 l/kg.

Linearitet/ikke-linearitet

Irbesartan har en lineær og doseproporsjonal farmakokinetikk i doseområdet 10 til 600 mg. En relativt mindre økning i absorpsjon ble registrert i doser utover 600 mg. Mekanismen for dette er ikke kjent. Total og renal clearance er henholdsvis 157-176 ml/min. og 3,0-3,5 ml/min. Terminal eliminasjonshalveringstid for irbesartan er 11-15 timer. Steady-state plasmakonsentrasjon oppnås i løpet av 3 dager etter start med dosering é gang daglig. Begrenset akkumulering av irbesartan (< 20 %) er observert i plasma etter gjentatt é gang daglig dosering. I en studie ble det observert noe høyere plasmakonsentrasjon av irbesartan hos kvinnelige hypertensjonspasienter. Imidlertid var det ingen forskjell i halveringstid og akkumulering av irbesartan. Ingen doseringsjustering er nødvendig hos kvinnelige pasienter. Irbesartans AUC og C_{maks} verdier var også noe høyere hos eldre personer (≥ 65 år) sammenliknet med yngre personer (18-40 år). Imidlertid var ikke terminal halveringstid signifikant endret. Ingen doseringsjustering er nødvendig hos eldre. Gjennomsnittlig plasmahalveringstid for hydroklortiazid rapporteres å være i området 5-15 timer.

Biotransformasjon

Etter peroral eller intravenøs administrasjon av ^{14}C irbesartan, er 80-85 % av plasmaradioaktivitet forårsaket av uforandret irbesartan. Irbesartan metaboliseres i leveren via glukuronidkonjugering og oksidering. Hovedmetabolitten i blodsirkulasjonen er irbesartanglukuronid (ca. 6 %). *In vitro* studier

indikerer at irbesartan primært oksideres av cytokrom P450-enzymet CYP2C9; isoenzym CYP3A4 har neglisjerbar effekt.

Eliminasjon

Irbesartan og dets metabolitter elimineres både biliært og renalt. Etter peroral eller intravenøs administrering av ¹⁴C irbesartan gjenfinnes omkring 20 % av radioaktiviteten i urinen og resten i feces. Mindre enn 2 % av dosen utskilles i urinen som uforandret irbesartan. Hydroklortiazid metaboliseres ikke, men elimineres hurtig via nyrene. Minst 61 % av en peroral dose elimineres uforandret i løpet av 24 timer. Hydroklortiazid krysser placenta og utskilles i brystmelk, men passerer ikke blod-hjerne barrieren.

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med mild til moderat cirrhose er irbesartans farmakokinetiske parametre ikke signifikant endret. Studier er ikke utført hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Irbesartan/hydroklortiazid

Potensiell toksisitet av kombinasjonen irbesartan/hydroklortiazid ble evaluert i rotter og macaque-aper i studier med varighet opp til 6 mnd. Det ble ikke observert noen toksikologiske funn med relevans til human terapeutisk bruk.

Følgende forandringer, observert hos rotter og macaque-aper som fikk irbesartan/hydroklortiazid kombinasjonen som 10/10 og 90/90 mg/kg/dag, ble også sett med ett av de to legemidlene alene og/eller var sekundært til reduksjon i blodtrykket (ingen signifikante toksikologiske interaksjoner ble observert):

- nyreforandringer, karakterisert ved en lett økning i serum urea og kreatinin og hyperplasi/hypertrofi av det juxtaglomerulære apparat, noe som er en direkte konsekvens av irbesartans interaksjon med renin-angiotensin systemet.
- lett reduksjon i erytrocyttparametre (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit)
- fargeforandring, sår og fokal nekrose av mageslimhinnen ble observert hos noen få rotter i en 6 mnd. toksisitetsstudie med irbesartan 90 mg/kg/dag, hydroklortiazid 90 mg/kg/dag og irbesartan/hydroklortiazid 10/10 mg/kg/dag. Disse lesjonene ble ikke observert hos aper;
- fall i serumkalium som skyldes hydroklortiazid som delvis ble forebygget da hydroklortiazid ble gitt i kombinasjon med irbesartan.

De fleste av effektene ovenfor synes å være en følge av irbesartans farmakologiske aktivitet (blokkade av angiotensin-II indusert hemming av reninfrisettelse med stimulering av reninproduserende celler), og dette sees også med angiotensin konvertasehemmere. Disse funnene synes ikke å ha noen relevans for bruk i terapeutiske doser av irbesartan/hydroklortiazid hos mennesker.

Ingen teratogene effekter ble sett hos rotter som fikk irbesartan og hydroklortiazid i kombinasjon i doser som ga toksiske reaksjoner i mordyret. Effekten til irbesartan/hydroklortiazid kombinasjonen på fertilitet er ikke evaluert i dyrestudier, siden det ikke er vist effekt på fertilitet hos dyr eller mennesker med hverken irbesartan eller hydroklortiazid gitt alene. En annen angiotensin-II reseptor antagonist, gitt alene, påvirket fertilitetsparametre i dyrestudier. Disse funnene ble også observert ved lavere doser av denne angiotensin-II antagonist da den ble gitt i kombinasjon med hydroklortiazid.

Det var ingen holdepunkter for mutagenitet eller klastogenitet med kombinasjonen irbesartan/hydroklortiazid. Det karsinogene potensialet av irbesartan og hydroklortiazid i kombinasjon er ikke evaluert i dyrestudier.

Irbesartan

Det foreligger ingen tegn på unormal systemisk eller målorgantoksisitet ved klinisk relevante doser. I ikke-kliniske sikkerhetsstudier har høye doser av irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos rotter og ≥ 100 mg/kg/dag hos aper) forårsaket en reduksjon i erytrocyttparametre (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit). Ved svært høye doser (≥ 500 mg/kg/dag) induiserte irbesartan degenerative forandringer i nyrene (som interstitiell nefritt, tubulær distensjon, basofile tubuli, økt plasmakonsentrasjon av urea og kreatinin) hos rotter og aper. Dette anses å være sekundært til den hypotensive effekten av legemidlet som medfører redusert nyregjennomblødning. Videre induiserte irbesartan hyperplasi/hypertrofi av de juxtaglomerulære celler (hos rotter ved ≥ 90 mg/kg/dag, hos aper ≥ 10 mg/kg/dag). Alle disse forandringene ble ansett å være en følge av irbesartans farmakologiske effekt. Ved terapeutiske doser av irbesartan hos menneske synes denne hyperplasien/hypertrofien av de juxtaglomerulære cellene ikke å ha noen relevans.

Det var ingen holdepunkter for mutagenitet, klastogenitet eller karsinogenitet.

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

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

Hydroklortiazid

Tvetydige tegn på gentoksisitet eller karsinogenisitet ble funnet i noen eksperimentelle modeller.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Krysskarmellosenatrium

Pregelatinisert stivelse

Silikondioksid

Magnesiumstearat

Rødt og gult jernoksid

Filmdrasjé:

Laktosemonohydrat

Hypromellose

Titandioksid

Makrogol 3350

Rødt og svart jernoksid

Karnaubavoks

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares over 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Esker med 14 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.
Esker med 28 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.
Esker med 30 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.
Esker med 56 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.
Esker med 84 tabletter filmdrasjerte i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.
Esker med 90 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.
Esker med 98 tabletter filmdrasjerte i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.
Esker med 56 x 1 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/Perforerte aluminium endose blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tjekkia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/377/023-028
EU/1/06/377/033-034

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første Markedsføringstillatelse: 19. januar 2007
Dato for siste fornyelse: 27. februar 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Sanofi Winthrop Industrie
1 Rue de la vierge
Ambarès et Lagrave
33 565 Carbon Blanc Cedex
Frankrike

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37 100 Tours
Frankrike

Sanofi-Aventis, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric, km. 63.09)
Riells i Viabrea, 17404 Girona
Spania

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tjekkia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tabletter
irbesartan/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder: irbesartan 150 mg og hydroklortiazid 12,5 mg

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: inneholder også laktosemonohydrat. . Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter
28 tabletter
56 tabletter
56 x 1 tabletter
98 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tjekkia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/377/001 - 14 tabletter
EU/1/06/377/002 - 28 tabletter
EU/1/06/377/003 - 56 tabletter
EU/1/06/377/004 - 56 x 1 tabletter
EU/1/06/377/005 - 98 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tablett
irbesartan/hydroklortiazid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva k.s.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

14-28-56-98 tablett:

Man
Tirs
Ons
Tors
Fre
Lør
Søn

56 x 1 tablett

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tabletter
irbesartan/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder: irbesartan 300 mg og hydroklortiazid 12,5 mg

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: inneholder også laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegg for mer informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter
28 tabletter
56 tabletter
56 x 1 tabletter
98 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tjekkia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/377/006 - 14 tabletter
EU/1/06/377/007 - 28 tabletter
EU/1/06/377/008 - 56 tabletter
EU/1/06/377/009 - 56 x 1 tabletter
EU/1/06/377/010 - 98 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tablett
irbesartan/hydroklortiazid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva k.s.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

14-28-56-98 tablett:

Man
Tirs
Ons
Tors
Fre
Lør
Søn

56 x 1 tablett

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
irbesartan/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder: irbesartan 150 mg og hydroklortiazid 12,5 mg

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: inneholder også laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegg for mer informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
56 x 1 tabletter
84 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tjekkia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/377/011 - 14 tabletter
EU/1/06/377/012 - 28 tabletter
EU/1/06/377/029 - 30 tabletter
EU/1/06/377/013 - 56 tabletter
EU/1/06/377/014 - 56 x 1 tabletter
EU/1/06/377/015 - 84 tabletter
EU/1/06/377/030 - 90 tabletter
EU/1/06/377/016 - 98 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tablett
irbesartan/hydroklortiazid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva k.s.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

14-28-56-84-98 tablett:

Man
Tirs
Ons
Tors
Fre
Lør
Søn

30 - 56 x 1 - 90 tablett

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
irbesartan/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder: irbesartan 300 mg og hydroklortiazid 12,5 mg

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: inneholder også laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegg for mer informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
56 x 1 tabletter
84 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tjekkia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/377/017 - 14 tabletter
EU/1/06/377/018 - 28 tabletter
EU/1/06/377/031 - 30 tabletter
EU/1/06/377/019 - 56 tabletter
EU/1/06/377/020 - 56 x 1 tabletter
EU/1/06/377/021 - 84 tabletter
EU/1/06/377/032 - 90 tabletter
EU/1/06/377/022 - 98 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tablett
irbesartan/hydroklortiazid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva k.s.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

14-28-56-84-98 tablett:

Man
Tirs
Ons
Tors
Fre
Lør
Søn

30 - 56 x 1 - 90 tablett

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
irbesartan/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder: irbesartan 300 mg og hydroklortiazid 25 mg

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: inneholder også laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegg for mer informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
56 x 1 tabletter
84 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tjekkia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/06/377/023 - 14 tabletter
EU/1/06/377/024 - 28 tabletter
EU/1/06/377/033 - 30 tabletter
EU/1/06/377/025 - 56 tabletter
EU/1/06/377/026 - 56 x 1 tabletter
EU/1/06/377/027 - 84 tabletter
EU/1/06/377/034 - 90 tabletter
EU/1/06/377/028 - 98 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg tabletter
irbesartan/hydroklortiazid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva k.s.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

14-28-56-84-98 tabletter:

Man
Tirs
Ons
Tors
Fre
Lør
Søn

30 - 56 x 1 - 90 tabletter

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tabletter irbesartan/hydroklortiazid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
3. Hvordan du bruker Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er, og hva det brukes mot

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er en kombinasjon av to virkestoffer, irbesartan og hydroklortiazid.

Irbesartan tilhører en gruppe legemidler som heter angiotensin-II reseptor antagonister. Angiotensin-II produseres i kroppen og binder seg til reseptorer i blodkarene, noe som får blodkarene til å trekke seg sammen. Dette fører til økning i blodtrykket. Irbesartan hindrer bindingen av angiotensin-II til disse reseptorene. Dermed slapper blodkarene av og blodtrykket reduseres.

Hydroklortiazid tilhører en gruppe legemidler (tiaziddiuretika) som øker urinutskillelse, og som dermed fører til senkning av blodtrykket.

De to virkestoffene i Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva virker sammen og senker blodtrykket mer enn hva hvert enkelt gjør alene.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva brukes til å behandle høyt blodtrykk når behandling med irbesartan eller hydroklortiazid alene ikke ga tilstrekkelig blodtrykksenkning.

2. Hva du må vite før du bruker Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Bruk ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

- dersom du er **allergisk** overfor irbesartan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er **allergisk** overfor hydroklortiazid eller noen andre legemidler avledet fra sulfonamider
- dersom du er **gravid i 3 måned eller mer**. (Det er også best å unngå Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tidlig i svangerskapet - se "Graviditet og amming")
- hvis du har **alvorlige lever- eller nyreproblemer** (spør legen dersom du er i tvil)
- hvis du har **vanskeligheter med vannlating**
- hvis legen din fastslår at du har **vedvarende høye kalsiumnivåer eller lave kaliumnivåer i blodet**
- **dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon** og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med legen din før du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva og hvis noe av det følgende gjelder for deg:

- hvis du **får mye oppkast eller diaré**
- hvis du lider av **nyreproblemer**, eller har en **transplantert nyre**
- hvis du lider av **hjerterproblemer**
- hvis du lider av **leverproblemer**
- hvis du lider av **sukkersyke** (diabetes)
- dersom du får **lave blodsukkernivåer** (symptomene kan være svette, svakhet, sult, svimmelhet, skjelving, hodepine, rødme eller blekhet, nummenhet, rask, bankende hjerterytme), spesielt hvis du blir behandlet for diabetes
- hvis du lider av **lupus erythematosus** (heter også lupus eller SLE).
- hvis du lider av **primær aldosteronisme** (en tilstand som er relatert til høy produksjon av hormonet aldosteron, som kan forårsake at natrium holdes tilbake i kroppen, og igjen fører til økt blodtrykk).
- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:
 - en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom
 - aliskiren
- dersom du har hatt hudkreft eller hvis du utvikler uventete hudforandringer under behandlingen. Behandling med hydroklortiazid, særlig ved høye doser over en lengre periode, kan øke risikoen for enkelte typer hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft). Beskytt huden din mot sollys og ultrafiolett (UV)-stråling mens du bruker Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.
- dersom du tidligere har opplevd puste- eller lungeproblemer (inkludert betennelse eller væske i lungene) etter inntak av hydroklortiazid. Dersom du utvikler alvorlig åndenød eller alvorlige pusteproblemer etter inntak av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva skal du umiddelbart søke legehjelp.

Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt.

Se også informasjon i avsnittet «Bruk ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva».

Du må fortelle legen din hvis du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes om du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av svangerskapet (se avsnitt om graviditet).

Du bør også informere legen:

- dersom du står på **saltfattig kost**
- dersom du får **unormal tørste, munntørrehet, generell slapphet, søvnlighet, muskelsmerter eller muskelkramper, kvalme, oppkast** eller **uvanlig hurtig puls**, da disse symptomene kan tyde på for sterk effekt av hydroklortiazid (som Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inneholder)
- dersom du opplever **økt følsomhet i huden overfor sol**, hvor symptomer på solbrenthet (slik som rød hud, kløe, hevelse, blemmer) oppstår raskere enn normalt
- dersom du **skal ha en operasjon** eller **blir gitt narkose**
- dersom du har **nedsatt syn eller smerter i ett eller begge øyne** mens du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Dette kan være symptomer på væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller økt trykk i øyet, og kan oppstå i løpet av timer til én uke etter at du har tatt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Dette kan føre til permanent synstap dersom det ikke behandles. Hvis du tidligere har hatt en penicillin- eller sulfonamidallergi kan du ha en høyere risiko for å utvikle dette. Du skal avbryte behandlingen med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva og kontakte lege øyeblikkelig

Hydroklortiazidet, som dette legemidlet inneholder, kan gi positivt utslag i antidopingtester.

Barn og ungdom

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva skal ikke gis til barn og ungdom (under 18 år).

Andre legemidler og Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Vanndrivende legemidler som hydroklortiazid, som Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inneholder, kan påvirke andre legemidler. Preparater som inneholder litium bør ikke tas sammen med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva uten nøye legekontroll.

Legen kan endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler: hvis du bruker en ACE-hemmer eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva» og «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Det kan være nødvendig å ta blodprøver dersom du tar:

- kaliumtilskudd
- salterstatninger som inneholder kalium
- kaliumsparende legemidler eller vanndrivende legemidler
- enkelte avføringsmidler
- midler mot urinsyregikt
- vitamin D-tilskudd
- midler som kontrollerer hjerterytmen
- midler mot sukkersyke (tabletter som repaglinid eller insulin)
- karbamazepin (medisin til behandling av epilepsi).

Det er også viktig å fortelle legen din om du tar andre legemidler for å redusere blodtrykket, steroider, midler mot kreft, smertestillende, giktmidler eller kolestyramin og kolestipolresiner for å redusere blodkolesterol.

Inntak av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sammen med mat og drikke

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kan tas med eller uten mat.

På grunn av hydroklortiazid som er i Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kan du få en økt svimmelhetsfølelse når du står oppreist, og særlig når du reiser deg fra sittende stilling, hvis du drikker alkohol mens du bruker dette legemidlet.

Graviditet, amming og fertilitet

Graviditet

Du må informere din lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Din lege vil vanligvis råde deg til å slutte med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt etter graviditetens tredje måned.

Amming

Informér legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er ikke anbefalt for mødre som ammer, og din lege vil kanskje velge en annen behandling for deg dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke sannsynlig at Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Noen ganger kan imidlertid svimmelhet eller tretthet forekomme ved behandling av høyt blodtrykk. Dersom du opplever disse, snakk med legen din før du prøver å kjøre bil eller bruke maskiner.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inneholder laktose. Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inneholder natrium. Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”

3. Hvordan du bruker Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosering

Den anbefalte dosen av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er en eller to tabletter én gang daglig. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er vanligvis foreskrevet av legen når tidligere behandling ikke reduserte blodtrykket ditt tilstrekkelig. Legen gir deg veiledning i hvordan du bytter fra tidligere behandling til Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Hvordan du tar medisinen

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er til **oral bruk**. Tablettene bør svelges sammen med en tilstrekkelig mengde væske (f.eks. et glass vann). Du kan ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva med eller uten mat. Dosen bør tas på samme tid hver dag. Det er viktig at du fortsetter å ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inntil legen bestemmer noe annet.

Maksimal blodtrykkssenkende effekt oppnås 6-8 uker etter behandlingsstart.

Barn skal ikke ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva skal ikke gis til barn under 18 år. Hvis et barn ved et uhell svelger noen tabletter, kontakt lege umiddelbart.

Dersom du tar for mye av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Kontakt lege umiddelbart dersom du ved en feil har tatt for mange tabletter.

Dersom du har glemt å ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Dersom du glemmer å ta en dose, ta neste dose som vanlig. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Noen av disse bivirkningene kan bli alvorlige og kan kreve behandling.

Det er rapportert sjeldne tilfeller av allergiske hudreaksjoner (utslett, elveblest), samt lokal hevelse i ansiktet, lepper og/eller tungen hos pasienter som tar irbesartan. **Hvis du får noen av symptomene over eller blir tungpustet**, slutt å ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva og kontakt legen din umiddelbart.

Bivirkningsfrekvensene i listen nedenfor er definert slik:

Vanlige: kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer

Mindre vanlige: kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer

Svært sjeldne: kan inntreffe hos opptil 1 av 10 000 personer

Bivirkninger som ble rapportert ved kliniske studier på pasienter som ble behandlet med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva var:

Vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer)

- kvalme/oppkast
- unormal vannlating
- tretthet
- svimmelhet (blant annet når man reiser seg fra liggende eller sittende stilling)
- blodprøver kan vise økte nivåer av et enzym som er et mål på muskel- og hjertefunksjonen (kreatininkinase) eller økte nivåer av et stoff som er et mål på nyrefunksjonen (urinstoff i blodet, kreatinin).

Kontakt legen din dersom noen av disse bivirkningene blir plagsomme.

Mindre vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer)

- diaré
- lavt blodtrykk
- svimmelhet
- hjertebank
- rødme
- hevelser
- problemer med seksuell funksjon
- blodprøver kan vise reduserte nivåer av kalium eller natrium i blodet ditt.

Kontakt legen din dersom noen av disse bivirkningene blir plagsomme.

Bivirkninger rapportert etter markedsføring av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Noen bivirkninger er rapportert etter markedsføring av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Bivirkninger der man ikke vet hvor mange som blir påvirket er: hodepine, øresus, hoste, smaksforstyrrelse, fordøyelsessmerter, smerte i ledd og muskler, og forstyrrelser i lever- og nyrefunksjon, økte kaliumnivåer i blodet ditt og allergiske reaksjoner slik som utslett, blemmer, hevelse i ansiktet, leppene, munnen, tungen eller svelget. Mindre vanlige tilfeller av gulsott (gulfarging av huden og/eller det hvite i øynene) er også rapportert.

Som med andre kombinasjoner av to virkestoffer kan man ikke utelukke bivirkninger fra hver enkelt komponent.

Bivirkninger som forbindes med irbesartan alene

Brystmerter, alvorlige allergiske reaksjoner (anafylaktisk sjokk), redusert antall røde blodceller (anemi – symptomer kan være tretthet, hodepine, kortpustethet når du trener, svimmelhet og blekhet) reduksjon i antall blodplater (blodcelle som er nødvendig for blodkoaguleringen) og lave blodsukkernivåer er rapportert i tillegg til bivirkningene ovenfor.

Bivirkninger som forbindes med hydroklortiazid alene

Manglende appetitt, mageirritasjon, magekramper, forstoppelse, gulsott (gulfarging av huden og/eller det hvite i øynene), betennelse i bukspyttkjertelen som merkes som kraftig smerte i øvre del av magen, ofte med kvalme og oppkast, søvnforstyrrelser, depresjon, tåkesyn, manglende hvite blodceller som kan føre til hyppige infeksjoner, feber, reduksjon i antall blodplater (blodcelle som er nødvendig for blodkoaguleringen), reduksjon i antall røde blodceller (anemi) som merkes som tretthet, hodepine, kortpustethet under trening, svimmelhet og blekt utseende, nyresykdom, lunge problemer inkludert lungebetennelse eller opphopning av væske i lungene, økt følsomhet i huden overfor sol, betennelse i blodårer, en hudsykdom der huden flasser av over hele kroppen, kutan lupus erytematosus som kjennetegnes ved utslett i ansiktet, nakken og hodeskallen, allergiske reaksjoner, svakhet og muskelkramper, raskere puls, redusert blodtrykk etter forandring i kroppstilling, hevelse av spyttkjertler, økt nivå av blodsukker, sukker i urinen, økning i visse fettstoffer i blodet, høyt nivå av urinsyre i blodet, som kan forårsake urinsyregikt.

Svært sjeldne bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 000 personer):

- akutt pustebesvær (symptomer inkluderer alvorlig åndenød, feber, svakhet og forvirring).
- Frekvens “ikke kjent”: Hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft), nedsatt syn eller øyesmerter på grunn av høyt trykk (mulige tegn på væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller akutt trangvinkelglaukom).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek **dersom du opplever bivirkninger**. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

- Virkestoffer er irbesartan og hydroklortiazid. Hver tablett Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg inneholder 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid.
- Hjelpesoffer er mikrokrySTALLinsk cellulose, krySSkarmellosenatrium, laktosemonohydrat, magnesiumstearat, kolloidal vannholdig silika, pregelatinisert maisstivelse, rødt og gult jernoksid (E172). Se avsnitt 2 «Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inneholder laktose»

Hvordan Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ser ut og innholdet i pakningen

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tabletter er ferskenfargede, bikonvekse, ovalformede med et hjerte trykt på den ene siden og tallet 2775 trykt på den andre siden.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tabletter leveres i blisterpakninger på 14, 28, 56 eller 98 tabletter. Endose blisterpakninger på 56 x 1 tablett kan leveres til sykehus.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tsjekia

Tilvirker

Sanofi Winthrop Industrie
1 Rue de la vierge
Ambarès et Lagrave
33 565 Carbon Blanc Cedex
Frankrike

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37 100 Tours
Frankrike

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 244 17 136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2778 0890
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency), <http://www.ema.europa.eu>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tabletter irbesartan/hydroklortiazid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
3. Hvordan du bruker Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er, og hva det brukes mot

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er en kombinasjon av to virkestoffer, irbesartan og hydroklortiazid.

Irbesartan tilhører en gruppe legemidler som heter angiotensin-II reseptor antagonister. Angiotensin-II produseres i kroppen og binder seg til reseptorer i blodkarene, noe som får blodkarene til å trekke seg sammen. Dette fører til økning i blodtrykket. Irbesartan hindrer bindingen av angiotensin-II til disse reseptorene. Dermed slapper blodkarene av og blodtrykket reduseres.

Hydroklortiazid tilhører en gruppe legemidler (tiaziddiuretika) som øker urinutskillelse, og som dermed fører til senkning av blodtrykket.

De to virkestoffene i Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva virker sammen og senker blodtrykket mer enn hva hvert enkelt gjør alene.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva brukes til å behandle høyt blodtrykk når behandling med irbesartan eller hydroklortiazid alene ikke ga tilstrekkelig blodtrykksenkning.

2. Hva du må vite før du bruker Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Bruk ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

- dersom du er **allergisk** overfor irbesartan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er **allergisk** overfor hydroklortiazid eller noen andre legemidler avledet fra sulfonamider
- dersom du er **gravid i 3 måned eller mer**. (Det er også best å unngå Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tidlig i svangerskapet - se "Graviditet og amming")
- hvis du har **alvorlige lever- eller nyreproblemer** (spør legen dersom du er i tvil)
- hvis du har **vanskeligheter med vannlating**
- hvis legen din fastslår at du har **vedvarende høye kalsiumnivåer eller lave kaliumnivåer i blodet**
- **dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon** og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med legen din før du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva og hvis noe av det følgende gjelder for deg:

- hvis du får **mye oppkast eller diaré**
- hvis du lider av **nyreproblemer**, eller har en **transplantert nyre**
- hvis du lider av **hjerterproblemer**
- hvis du lider av **leverproblemer**
- hvis du lider av **sukkersyke** (diabetes)
- dersom du får **lave blodsukkernivåer** (symptomene kan være svette, svakhet, sult, svimmelhet, skjelving, hodepine, rødme eller blekhet, nummenhet, rask, bankende hjerterytme), spesielt hvis du blir behandlet for diabetes.
- hvis du lider av **lupus erythematosus** (heter også lupus eller SLE).
- hvis du lider av **primær aldosteronisme** (en tilstand som er relatert til høy produksjon av hormonet aldosteron, som kan forårsake at natrium holdes tilbake i kroppen, og igjen fører til økt blodtrykk).
- hvis du lider av **lupus erythematosus** (heter også lupus eller SLE).
- hvis du lider av **primær aldosteronisme** (en tilstand som er relatert til høy produksjon av hormonet aldosteron, som kan forårsake at natrium holdes tilbake i kroppen, og igjen fører til økt blodtrykk).
- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:
 - en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom
 - aliskiren
- dersom du har hatt hudkreft eller hvis du utvikler uventete hudforandringer under behandlingen. Behandling med hydroklortiazid, særlig ved høye doser over en lengre periode, kan øke risikoen for enkelte typer hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft). Beskytt huden din mot sollys og ultrafiolett (UV)-stråling mens du bruker Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.
- dersom du tidligere har opplevd puste- eller lungeproblemer (inkludert betennelse eller væske i lungene) etter inntak av hydroklortiazid. Dersom du utvikler alvorlig åndenød eller alvorlige pusteproblemer etter inntak av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva skal du umiddelbart søke legehjelp.

Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt.

Se også informasjon i avsnittet «Bruk ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva».

Du må fortelle legen din hvis du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes om du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av svangerskapet (se avsnitt om graviditet).

Du bør også informere legen:

- dersom du står på **saltfattig kost**
- dersom du får **unormal tørste, munntørrehet, generell slapphet, søvnighet, muskelsmerter eller muskelkramper, kvalme, oppkast eller uvanlig hurtig puls**, da disse symptomene kan tyde på for sterk effekt av hydroklortiazid (som Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inneholder)
- dersom du opplever **økt følsomhet i huden overfor sol**, hvor symptomer på solbrenthet (slik som rød hud, kløe, hevelse, blemmer) oppstår raskere enn normalt
- dersom du **skal ha en operasjon** eller **blir gitt narkose**
- dersom du har **nedsatt syn eller smerter i ett eller begge øyne** mens du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Dette kan være symptomer på væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller økt trykk i øyet, og kan oppstå i løpet av timer til én uke etter at du har tatt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Dette kan føre til permanent synstap dersom det ikke behandles. Hvis du tidligere har hatt en penicillin- eller sulfonamidallergi kan du ha en

høyere risiko for å utvikle dette. Du skal avbryte behandlingen med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva og kontakte lege øyeblikkelig.

Hydroklortiazidet, som dette legemidlet inneholder, kan gi positivt utslag i antidopingtester.

Barn og ungdom

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva skal ikke gis til barn og ungdom (under 18 år).

Andre legemidler og Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Vanndrivende legemidler som hydroklortiazid, som Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inneholder, kan påvirke andre legemidler. Preparater som inneholder litium bør ikke tas sammen med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva uten nøye legekontroll.

Legen kan endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler: hvis du bruker en ACE-hemmer eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva» og «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Det kan være nødvendig å ta blodprøver dersom du tar:

- kaliumtilskudd
- salterstatninger som inneholder kalium
- kaliumsparende legemidler eller vanndrivende legemidler
- enkelte avføringsmidler
- midler mot urinsyregikt
- vitamin D-tilskudd
- midler som kontrollerer hjerterytmen
- midler mot sukkersyke (tabletter som repaglinid eller insulin)
- karbamazepin (medisin til behandling av epilepsi).

Det er også viktig å fortelle legen din om du tar andre legemidler for å redusere blodtrykket, steroider, midler mot kreft, smertestillende, giktmidler eller kolestyramin og kolestipolresiner for å redusere blodkolesterol.

Inntak av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sammen med mat og drikke

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kan tas med eller uten mat.

På grunn av hydroklortiazid som er i Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kan du få en økt svimmelhetsfølelse når du står oppreist, og særlig når du reiser deg fra sittende stilling, hvis du drikker alkohol mens du bruker dette legemidlet.

Graviditet, amming og fertilitet

Graviditet

Du må informere din lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Din lege vil vanligvis råde deg til å slutte med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt etter graviditetens tredje måned.

Amming

Informert legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er ikke anbefalt for mødre som ammer, og din lege vil kanskje velge en annen behandling for deg dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke sannsynlig at Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Noen ganger kan imidlertid svimmelhet eller tretthet forekomme ved behandling av høyt blodtrykk. Dersom du opplever disse, snakk med legen din før du prøver å kjøre bil eller bruke maskiner.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inneholder laktose. Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

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

3. Hvordan du bruker Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosering

Den anbefalte dosen av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er en tablett én gang daglig. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er vanligvis foreskrevet av legen når tidligere behandling ikke reduserte blodtrykket ditt tilstrekkelig. Legen gir deg veiledning i hvordan du bytter fra tidligere behandling til Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Hvordan du tar medisinen

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er til **oral bruk**. Tablettene bør svelges sammen med en tilstrekkelig mengde væske (f.eks. et glass vann). Du kan ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva med eller uten mat. Dosen bør tas på samme tid hver dag. Det er viktig at du fortsetter å ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inntil legen bestemmer noe annet.

Maksimal blodtrykkssenkende effekt oppnås 6-8 uker etter behandlingsstart.

Barn skal ikke ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva skal ikke gis til barn under 18 år. Hvis et barn ved et uhell svelger noen tabletter, kontakt lege umiddelbart.

Dersom du tar for mye av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Kontakt lege umiddelbart dersom du ved en feil har tatt for mange tabletter.

Dersom du har glemt å ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Dersom du glemmer å ta en dose, ta neste dose som vanlig. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Noen av disse bivirkningene kan bli alvorlige og kan kreve behandling.

Det er rapportert sjeldne tilfeller av allergiske hudreaksjoner (utslett, elveblest), samt lokal hevelse i ansiktet, lepper og/eller tungen hos pasienter som tar irbesartan. **Hvis du får noen av symptomene over eller blir tungpustet**, slutt å ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva og kontakt legen din umiddelbart.

Bivirkningsfrekvensene i listen nedenfor er definert slik:
Vanlige: kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer
Mindre vanlige: kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer
Svært sjeldne: kan inntreffe hos opptil 1 av 10 000 personer

Bivirkninger som ble rapportert ved kliniske studier på pasienter som ble behandlet med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva var:

Vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer)

- kvalme/oppkast
- unormal vannlating
- tretthet
- svimmelhet (blant annet når man reiser seg fra liggende eller sittende stilling)
- blodprøver kan vise økte nivåer av et enzym som er et mål på muskel- og hjertefunksjonen (kreatininkinase) eller økte nivåer av et stoff som er et mål på nyrefunksjonen (urinstoff i blodet, kreatinin).

Kontakt legen din dersom noen av disse bivirkningene blir plagsomme.

Mindre vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer)

- diaré
- lavt blodtrykk
- svimmelhet
- hjertebank
- rødme
- hevelser
- problemer med seksuell funksjon
- blodprøver kan vise reduserte nivåer av kalium eller natrium i blodet ditt.

Kontakt legen din dersom noen av disse bivirkningene blir plagsomme.

Bivirkninger rapportert etter markedsføring av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Noen bivirkninger er rapportert etter markedsføring av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Bivirkninger der man ikke vet hvor mange som blir påvirket er: hodepine, øresus, hoste, smaksforstyrrelse, fordøyelsessmerter, smerte i ledd og muskler, og forstyrrelser i lever- og nyrefunksjon, økte kaliumnivåer i blodet ditt og allergiske reaksjoner slik som utslett, blemmer, hevelse i ansiktet, leppene, munnen, tungen eller svelget. Mindre vanlige tilfeller av gulsott (gulfarging av huden og/eller det hvite i øynene) er også rapportert.

Som med andre kombinasjoner av to virkestoffer kan man ikke utelukke bivirkninger fra hver enkelt komponent.

Bivirkninger som forbindes med irbesartan alene

Brystmerter, alvorlige allergiske reaksjoner (anafylaktisk sjokk), redusert antall røde blodceller (anemi – symptomer kan være tretthet, hodepine, kortpustethet når du trener, svimmelhet og blekhet), reduksjon i antall blodplater (blodcelle som er nødvendig for blodkoaguleringen) og lave blodsukkernivåer er rapportert i tillegg til bivirkningene ovenfor.

Bivirkninger som forbindes med hydroklortiazid alene

Manglende appetitt, mageirritasjon, magekramper, forstoppelse, gulsott (gulfarging av huden og/eller det hvite i øynene), betennelse i bukspyttkjertelen som merkes som kraftig smerte i øvre del av magen, ofte med kvalme og oppkast, søvnforstyrrelser, depresjon, tåkesyn, manglende hvite blodceller som kan føre til hyppige infeksjoner, feber, reduksjon i antall blodplater (blodcelle som er nødvendig for blodkoaguleringen), reduksjon i antall røde blodceller (anemi) som merkes som tretthet, hodepine, kortpustethet under trening, svimmelhet og blekt utseende, nyresykdom, lunge problemer inkludert lungebetennelse eller opphopning av væske i lungene, økt følsomhet i huden overfor sol, betennelse i blodårer, en hudsykdom der huden flasser av over hele kroppen, kutan lupus erytematosus som kjennetegnes ved utslett i ansiktet, nakken og hodeskallen, allergiske reaksjoner, svakhet og muskelkramper, raskere puls, redusert blodtrykk etter forandring i kroppsstilling, hevelse av

spyttkjertler, økt nivå av blodsukker, sukker i urinen, økning i visse fettstoffer i blodet, høyt nivå av urinsyre i blodet, som kan forårsake urinsyregikt.

Svært sjeldne bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 000 personer):

- akutt pustebesvær (symptomer inkluderer alvorlig åndenød, feber, svakhet og forvirring).

Frekvens “ikke kjent”: Hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft), nedsatt syn eller øyesmerter på grunn av høyt trykk (mulige tegn på væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller akutt trangvinkelglaukom).

Bivirkninger av hydroklortiazid kan øke med høyere doser.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek **dersom du opplever bivirkninger**. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden. Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

- Virkestoffer er irbesartan og hydroklortiazid. Hver tablett Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg inneholder 300 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid.
- Hjelpetoffer er mikrokrySTALLinsk cellulose, krySSkarmellosenatrium, laktosemonohydrat, magnesiumstearat, kolloidal vannholdig silika, pregelatinisert maisstivelse, rødt og gult jernoksid (E172). Se avsnitt 2 «Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inneholder laktose»

Hvordan Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ser ut og innholdet i pakningen

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tabletter er ferskenfargede, bikonvekse, ovalformede med et hjerte trykt på den ene siden og tallet 2776 trykt på den andre siden.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tabletter leveres i blisterpakninger på 14, 28, 56 eller 98 tabletter. Endose blisterpakninger på 56 x 1 tablett kan leveres til sykehus.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tjekkia

Tilvirker

Sanofi Winthrop Industrie
1 Rue de la vierge
Ambarès et Lagrave
33 565 Carbon Blanc Cedex
Frankrike

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37 100 Tours
Frankrike

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 244 17 136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2778 0890
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency), <http://www.ema.europa.eu>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter irbesartan/hydroklortiazid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
3. Hvordan du bruker Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er, og hva det brukes mot

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er en kombinasjon av to virkestoffer, irbesartan og hydroklortiazid.

Irbesartan tilhører en gruppe legemidler som heter angiotensin-II reseptor antagonister. Angiotensin-II produseres i kroppen og binder seg til reseptorer i blodkarene, noe som får blodkarene til å trekke seg sammen. Dette fører til økning i blodtrykket. Irbesartan hindrer bindingen av angiotensin-II til disse reseptorene. Dermed slapper blodkarene av og blodtrykket reduseres.

Hydroklortiazid tilhører en gruppe legemidler (tiaziddiuretika) som øker urinutskillelse, og som dermed fører til senkning av blodtrykket.

De to virkestoffene i Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva virker sammen og senker blodtrykket mer enn hva hvert enkelt gjør alene.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva brukes til å behandle høyt blodtrykk når behandling med irbesartan eller hydroklortiazid alene ikke ga tilstrekkelig blodtrykksenkning.

2. Hva du må vite før du bruker Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Bruk ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

- dersom du er **allergisk** overfor irbesartan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er **allergisk** overfor hydroklortiazid eller noen andre legemidler avledet fra sulfonamider
- dersom du er **gravid i tredje måned eller mer**. (Det er også best å unngå Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tidlig i svangerskapet - se "Graviditet og amming")
- hvis du har **alvorlige lever- eller nyreproblemer** (spør legen dersom du er i tvil)
- hvis du har **vanskeligheter med vannlating**
- hvis legen din fastslår at du har **vedvarende høye kalsiumnivåer eller lave kaliumnivåer i blodet**
- **dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon** og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med legen din før du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva og hvis noe av det følgende gjelder for deg:

- hvis du får **mye oppkast eller diaré**
- hvis du lider av **nyreproblemer**, eller har en **transplantert nyre**
- hvis du lider av **hjerterproblemer**
- hvis du lider av **leverproblemer**
- hvis du lider av **sukkersyke** (diabetes)
- dersom du får **lave blodsukkernivåer** (symptomene kan være svette, svakhet, sult, svimmelhet, skjelving, hodepine, rødme eller blekhet, nummenhet, rask, bankende hjerterytme), spesielt hvis du blir behandlet for diabetes.
- hvis du lider av **lupus erythematosus** (heter også lupus eller SLE).
- hvis du lider av **primær aldosteronisme** (en tilstand som er relatert til høy produksjon av hormonet aldosteron, som kan forårsake at natrium holdes tilbake i kroppen, og igjen fører til økt blodtrykk).
- hvis du lider av **lupus erythematosus** (heter også lupus eller SLE).
- hvis du lider av **primær aldosteronisme** (en tilstand som er relatert til høy produksjon av hormonet aldosteron, som kan forårsake at natrium holdes tilbake i kroppen, og igjen fører til økt blodtrykk).
- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:
 - en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom
 - aliskiren
- dersom du har hatt hudkreft eller hvis du utvikler uventete hudforandringer under behandlingen. Behandling med hydroklortiazid, særlig ved høye doser over en lengre periode, kan øke risikoen for enkelte typer hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft). Beskytt huden din mot sollys og ultrafiolett (UV)-stråling mens du bruker Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.
- dersom du tidligere har opplevd puste- eller lungeproblemer (inkludert betennelse eller væske i lungene) etter inntak av hydroklortiazid. Dersom du utvikler alvorlig åndenød eller alvorlige pusteproblemer etter inntak av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva skal du umiddelbart søke legehjelp.

Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt.

Se også informasjon i avsnittet «Bruk ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva».

Du må fortelle legen din hvis du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes hvis du er mer enn tre måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av graviditeten (se avsnitt om graviditet).

Du bør også informere legen:

- dersom du står på **saltfattig kost**
- dersom du får unormal tørste, munntørhet, generell slapphet, søvnighet, muskelsmerter eller muskelkramper, kvalme, oppkast eller uvanlig hurtig puls, da disse symptomene kan tyde på for sterk effekt av hydroklortiazid (som Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inneholder)
- dersom du opplever **økt følsomhet i huden overfor sol**, hvor symptomer på solbrenthet (slik som rød hud, kløe, hevelse, blemmer) oppstår raskere enn normalt
- dersom du **skal ha en operasjon eller bli gitt narkose**
- dersom du har **nedsatt syn eller smerter i ett eller begge øyne** mens du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Dette kan være symptomer på væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller økt trykk i øyet, og kan oppstå i løpet av timer til én uke etter at du har tatt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Dette kan føre til permanent synstap dersom det ikke behandles. Hvis du tidligere har hatt en penicillin- eller sulfonamidallergi kan du ha en høyere risiko for å utvikle dette. Du skal avbryte behandlingen med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva og kontakte lege øyeblikkelig.

Hydroklortiazidet, som dette legemidlet inneholder, kan gi positivt utslag i antidopingtester.

Barn og ungdom

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva skal ikke gis til barn og ungdom (under 18 år).

Andre legemidler og Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Rådfør deg alltid med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Vanndrivende legemidler som hydroklortiazid, som Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inneholder, kan påvirke andre legemidler. Preparater som inneholder litium bør ikke tas sammen med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva uten nøye legekontroll.

Legen kan endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler: hvis du bruker en ACE-hemmer eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva» og «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Det kan være nødvendig å ta blodprøver dersom du tar:

- kaliumtilskudd
- salterstatninger som inneholder kalium
- kaliumsparende legemidler eller vanndrivende legemidler
- enkelte avføringsmidler
- midler mot urinsyregikt
- vitamin D-tilskudd
- midler som kontrollerer hjerterytmen
- midler mot sukkersyke (tabletter som repaglinid eller insulin)
- karbamazepin (medisin til behandling av epilepsi).

Det er også viktig å fortelle legen din om du tar andre legemidler for å redusere blodtrykket, steroider, midler mot kreft, smertestillende, giktmidler eller kolestyramin og kolestipolresiner for å redusere blodkolesterol.

Inntak av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sammen med mat og drikke

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kan tas med eller uten mat.

På grunn av hydroklortiazid som er i Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kan du få en økt svimmelhetsfølelse når du står oppreist, og særlig når du reiser deg fra sittende stilling, hvis du drikker alkohol mens du bruker dette legemidlet.

Graviditet, amming og fertilitet

Graviditet

Du må informere din lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Din lege vil vanligvis råde deg til å slutte med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt etter graviditetens tredje måned.

Amming

Informér legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er ikke anbefalt for mødre som ammer, og din lege vil kanskje velge en annen behandling for deg, dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke sannsynlig at Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Noen ganger kan imidlertid svimmelhet eller tretthet forekomme ved behandling av

høyt blodtrykk. Dersom du opplever disse, snakk med legen din før du prøver å kjøre bil eller bruke maskiner.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inneholder laktose. Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inneholder natrium. Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosering

Den anbefalte dosen av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er en eller to tabletter én gang daglig. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er vanligvis foreskrevet av legen når tidligere behandling ikke reduserte blodtrykket ditt tilstrekkelig. Legen gir deg veiledning i hvordan du bytter fra tidligere behandling til Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Hvordan du tar medisinen

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er til **oral bruk**. Tablettene bør svelges sammen med en tilstrekkelig mengde væske (f.eks. et glass vann). Du kan ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva med eller uten mat. Dosen bør tas på samme tid hver dag. Det er viktig at du fortsetter å ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inntil legen bestemmer noe annet.

Maksimal blodtrykkssenkende effekt oppnås 6-8 uker etter behandlingsstart.

Barn skal ikke ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva skal ikke gis til barn under 18 år. Hvis et barn ved et uhell svelger noen tabletter, kontakt lege umiddelbart.

Dersom du tar for mye av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Kontakt lege umiddelbart dersom du ved en feil har tatt for mange tabletter.

Dersom du har glemt å ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Dersom du glemmer å ta en dose, ta neste dose som vanlig. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Noen av disse bivirkningene kan bli alvorlige og kan kreve behandling.

Det er rapportert sjeldne tilfeller av allergiske hudreaksjoner (utslett, elveblest), samt lokal hevelse i ansiktet, lepper og/eller tungen hos pasienter som tar irbesartan. **Hvis du får noen av symptomene over eller blir tungpustet**, slutt å ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva og kontakt legen din umiddelbart.

Bivirkningsfrekvensene i listen nedenfor er definert slik:

Vanlige: kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer

Mindre vanlige: kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer

Svært sjeldne: kan inntreffe hos opptil 1 av 10 000 personer

Bivirkninger som ble rapportert i kliniske studier på pasienter som ble behandlet med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva var:

Vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer)

- kvalme/oppkast
- unormal vannlating
- tretthet
- svimmelhet (blant annet når man reiser seg fra liggende eller sittende stilling)
- blodprøver kan vise økte nivåer av et enzym som er et mål på muskel- og hjertefunksjonen (kreatininkinase) eller økte nivåer av et stoff som er et mål på nyrefunksjonen (urinstoff i blodet, kreatinin).

Kontakt legen din dersom noen av disse bivirkningene blir plagsomme.

Mindre vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer)

- diaré
- lavt blodtrykk
- svimmelhet
- hjertebank
- rødme
- hevelser
- problemer med seksuell funksjon
- blodprøver kan vise reduserte nivåer av kalium eller natrium i blodet ditt.

Kontakt legen din dersom noen av disse bivirkningene blir plagsomme.

Bivirkninger rapportert etter markedsføring av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Noen bivirkninger er rapportert etter markedsføring av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Bivirkninger der man ikke vet hvor mange som blir påvirket er: hodepine, øresus, hoste, smaksforstyrrelse, fordøyelsessmerter, smerte i ledd og muskler, og forstyrrelser i lever- og nyrefunksjon, økte kaliumnivåer i blodet ditt og allergiske reaksjoner slik som utslett, blemmer, hevelse i ansiktet, leppene, munnen, tungen eller svelget. Mindre vanlige tilfeller av gulsott (gulfarging av huden og/eller det hvite i øynene) er også rapportert.

Som med andre kombinasjoner av to virkestoffer kan man ikke utelukke bivirkninger fra hver enkelt komponent.

Bivirkninger som forbindes med irbesartan alene

Brystsmerter, alvorlige allergiske reaksjoner (anafylaktisk sjokk), redusert antall røde blodceller (anemi – symptomer kan være tretthet, hodepine, kortpustethet når du trener, svimmelhet og blekhet), reduksjon i antall blodplater (blodcelle som er nødvendig for blodkoaguleringen) og lave blodsukkernivåer er rapportert i tillegg til bivirkningene ovenfor.

Bivirkninger som forbindes med hydroklortiazid alene

Manglende appetitt, mageirritasjon, magekramper, forstoppelse, gulsott (gulfarging av huden og/eller det hvite i øynene), betennelse i bukspyttkjertelen som merkes som kraftig smerte i øvre del av magen, ofte med kvalme og oppkast, søvnforstyrrelser, depresjon, tåkesyn, manglende hvite blodceller som kan føre til hyppige infeksjoner, feber, reduksjon i antall blodplater (blodcelle som er nødvendig for blodkoaguleringen), reduksjon i antall røde blodceller (anemi) som merkes som tretthet, hodepine, kortpustethet under trening, svimmelhet og blekt utseende, nyresykdom, lunge problemer inkludert lungebetennelse eller opphopning av væske i lungene, økt følsomhet i huden overfor sol, betennelse i blodårer, en hudsykdom der huden flasser av over hele kroppen, kutan lupus erytematosus som kjennetegnes ved utslett i ansiktet, nakken og hodeskallen, allergiske reaksjoner, svakhet og muskelkramper, raskere puls, redusert blodtrykk etter forandring i kroppstilling, hevelse av spyttkjertler, økt nivå av blodsukker, sukker i urinen, økning i visse fettstoffer i blodet, høyt nivå av urinsyre i blodet, som kan forårsake urinsyregikt.

Svært sjeldne bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 000 personer):

- akutt pustebesvær (symptomer inkluderer alvorlig åndenød, feber, svakhet og forvirring).
- Frekvens “ikke kjent”: Hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft), nedsatt syn eller øyesmerter på grunn av høyt trykk (mulige tegn på væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller akutt trangvinkelglaukom).

Bivirkninger av hydroklortiazid kan øke med høyere doser.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek **dersom du opplever bivirkninger**. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

- Virkestoffer er irbesartan og hydroklortiazid. Hver filmdrasjerte tablett Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg inneholder 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid.
- Hjelpstoffer er laktosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, krySSkarmellosenatrium, hypromellose, silikondioksid, magnesiumstearat, titandioksid, makrogol 3000, rødt og gult jernoksid, karnaubavoks. Se avsnitt 2 «Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inneholder laktose»

Hvordan Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ser ut og innholdet i pakningen

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter er ferskenfargede, bikonvekse, oval-formede med et hjerte trykt på den ene siden og tallet 2875 trykt på den andre siden.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter leveres i blisterpakninger på 14, 28, 30, 56, 84, 90 og 98 filmdrasjerte tabletter. Endose blisterpakninger på 56 x 1 filmdrasjert tablett kan leveres til sykehus.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tjekkia

Tilvirker

Sanofi Winthrop Industrie
1 Rue de la vierge
Ambarès et Lagrave
33 565 Carbon Blanc Cedex
Frankrike

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37 100 Tours
Frankrike

Sanofi-Aventis, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric, km. 63.09)
Riells i Viabrea, 17404 Girona
Spania

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tjekkia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 244 17 136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2778 0890
PV-Malta@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency), <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter irbesartan/hydroklortiazid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
3. Hvordan du bruker Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er, og hva det brukes mot

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er en kombinasjon av to virkestoffer, irbesartan og hydroklortiazid.

Irbesartan tilhører en gruppe legemidler som heter angiotensin-II reseptor antagonister. Angiotensin-II produseres i kroppen og binder seg til reseptorer i blodkarene, noe som får blodkarene til å trekke seg sammen. Dette fører til økning i blodtrykket. Irbesartan hindrer bindingen av angiotensin-II til disse reseptorene. Dermed slapper blodkarene av og blodtrykket reduseres.

Hydroklortiazid tilhører en gruppe legemidler (tiaziddiuretika) som øker urinutskillelse, og som dermed fører til senkning av blodtrykket.

De to virkestoffene i Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva virker sammen og senker blodtrykket mer enn hva hvert enkelt gjør alene.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva brukes til å behandle høyt blodtrykk når behandling med irbesartan eller hydroklortiazid alene ikke ga tilstrekkelig blodtrykksenkning.

2. Hva du må vite før du bruker Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Bruk ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

- dersom du er **allergisk** overfor irbesartan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er **allergisk** overfor hydroklortiazid eller noen andre legemidler avledet fra sulfonamider
- dersom du er **gravid i tredje måned eller mer**. (Det er også best å unngå Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tidlig i svangerskapet - se "Graviditet og amming")
- hvis du har **alvorlige lever- eller nyreproblemer** (spør legen dersom du er i tvil)
- hvis du har **vanskeligheter med vannlating**
- hvis legen din fastslår at du har **vedvarende høye kalsiumnivåer eller lave kaliumnivåer i blodet**
- **dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon** og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med legen din før du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva og hvis noe av det følgende gjelder for deg:

- hvis du får **mye oppkast eller diaré**
- hvis du lider av **nyreproblemer**, eller har en **transplantert nyre**
- hvis du lider av **hjerterproblemer**
- hvis du lider av **leverproblemer**
- hvis du lider av **sukkersyke** (diabetes)
- dersom du får **lave blodsukkernivåer** (symptomene kan være svette, svakhet, sult, svimmelhet, skjelving, hodepine, rødme eller blekhet, nummenhet, rask, bankende hjerterytme), spesielt hvis du blir behandlet for diabetes.
- hvis du lider av **lupus erythematosus** (heter også lupus eller SLE).
- hvis du lider av **primær aldosteronisme** (en tilstand som er relatert til høy produksjon av hormonet aldosteron, som kan forårsake at natrium holdes tilbake i kroppen, og igjen fører til økt blodtrykk).
- hvis du lider av **lupus erythematosus** (heter også lupus eller SLE).
- hvis du lider av **primær aldosteronisme** (en tilstand som er relatert til høy produksjon av hormonet aldosteron, som kan forårsake at natrium holdes tilbake i kroppen, og igjen fører til økt blodtrykk).
- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:
 - en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom
 - aliskiren
- dersom du har hatt hudkreft eller hvis du utvikler uventete hudforandringer under behandlingen. Behandling med hydroklortiazid, særlig ved høye doser over en lengre periode, kan øke risikoen for enkelte typer hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft). Beskytt huden din mot sollys og ultrafiolett (UV)-stråling mens du bruker Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.
- dersom du tidligere har opplevd puste- eller lungeproblemer (inkludert betennelse eller væske i lungene) etter inntak av hydroklortiazid. Dersom du utvikler alvorlig åndenød eller alvorlige pusteproblemer etter inntak av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva skal du umiddelbart søke legehjelp.

Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt.

Se også informasjon i avsnittet «Bruk ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva».

Du må fortelle legen din hvis du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes hvis du er mer enn tre måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av graviditeten (se avsnitt om graviditet).

Du bør også informere legen:

- dersom du står på **saltfattig kost**
- dersom du får unormal tørste, munntørhet, generell slapphet, søvnighet, muskelsmerter eller muskelkramper, kvalme, oppkast eller uvanlig hurtig puls, da disse symptomene kan tyde på for sterk effekt av hydroklortiazid (som Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inneholder)
- dersom du opplever **økt følsomhet i huden overfor sol**, hvor symptomer på solbrenthet (slik som rød hud, kløe, hevelse, blemmer) oppstår raskere enn normalt
- dersom du **skal ha en operasjon** eller **bli gitt narkose**
- dersom du har **nedsatt syn eller smerter i ett eller begge øyne** mens du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Dette kan være symptomer på væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller økt trykk i øyet, og kan oppstå i løpet av timer til én uke etter at du har tatt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Dette kan føre til permanent synstap dersom det ikke behandles. Hvis du tidligere har hatt en penicillin- eller sulfonamidallergi kan du ha en høyere risiko for å utvikle dette. Du skal avbryte behandlingen med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva og kontakte lege øyeblikkelig.

Hydroklortiazidet, som dette legemidlet inneholder, kan gi positivt utslag i antidopingtester.

Barn og ungdom

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva skal ikke gis til barn og ungdom (under 18 år).

Andre legemidler og Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Rådfør deg alltid med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Vanndrivende legemidler som hydroklortiazid, som Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inneholder, kan påvirke andre legemidler. Preparater som inneholder litium bør ikke tas sammen med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva uten nøye legekontroll.

Legen kan endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler: hvis du bruker en ACE-hemmer eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva» og «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Det kan være nødvendig å ta blodprøver dersom du tar:

- kaliumtilskudd
- salterstatninger som inneholder kalium
- kaliumsparende legemidler eller vanndrivende legemidler
- enkelte avføringsmidler
- midler mot urinsyregikt
- vitamin D-tilskudd
- midler som kontrollerer hjerterytmen
- midler mot sukkersyke (tabletter som repaglinid eller insulin)
- karbamazepin (medisin til behandling av epilepsi).

Det er også viktig å fortelle legen din om du tar andre legemidler for å redusere blodtrykket, steroider, midler mot kreft, smertestillende, giktmidler eller kolestyramin og kolestipolresiner for å redusere blodkolesterol.

Inntak av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sammen med mat og drikke

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kan tas med eller uten mat.

På grunn av hydroklortiazid som er i Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kan du få en økt svimmelhetsfølelse når du står oppreist, og særlig når du reiser deg fra sittende stilling, hvis du drikker alkohol mens du bruker dette legemidlet.

Graviditet, amming og fertilitet

Graviditet

Du må informere din lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Din lege vil vanligvis råde deg til å slutte med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt etter graviditetens tredje måned.

Amming

Informér legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er ikke anbefalt for mødre som ammer, og din lege vil kanskje velge en annen behandling for deg, dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke sannsynlig at Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Noen ganger kan imidlertid svimmelhet eller tretthet forekomme ved behandling av

høyt blodtrykk. Dersom du opplever disse, snakk med legen din før du prøver å kjøre bil eller bruke maskiner.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inneholder laktose. Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inneholder natrium. Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosering

Den anbefalte dosen av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er en tablett én gang daglig. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er vanligvis foreskrevet av legen når tidligere behandling ikke reduserte blodtrykket ditt tilstrekkelig. Legen gir deg veiledning i hvordan du bytter fra tidligere behandling til Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Hvordan du tar medisinen

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er til **oral bruk**. Tablettene bør svelges sammen med en tilstrekkelig mengde væske (f.eks. et glass vann). Du kan ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva med eller uten mat. Dosen bør tas på samme tid hver dag. Det er viktig at du fortsetter å ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inntil legen bestemmer noe annet.

Maksimal blodtrykkssenkende effekt oppnås 6-8 uker etter behandlingsstart.

Barn skal ikke ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva skal ikke gis til barn under 18 år. Hvis et barn ved et uhell svelger noen tabletter, kontakt lege umiddelbart.

Dersom du tar for mye av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Kontakt lege umiddelbart dersom du ved en feil har tatt for mange tabletter.

Dersom du har glemt å ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Dersom du glemmer å ta en dose, ta neste dose som vanlig. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Noen av disse bivirkningene kan bli alvorlige og kan kreve behandling.

Det er rapportert sjeldne tilfeller av allergiske hudreaksjoner (utslett, elveblest), samt lokal hevelse i ansiktet, lepper og/eller tungen hos pasienter som tar irbesartan. **Hvis du får noen av symptomene over eller blir tungpustet**, slutt å ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva og kontakt legen din umiddelbart.

Bivirkningsfrekvensene i listen nedenfor er definert slik:

Vanlige: kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer

Mindre vanlige: kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer

Svært sjeldne: kan inntreffe hos opptil 1 av 10 000 personer

Bivirkninger som ble rapportert i kliniske studier på pasienter som ble behandlet med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva var:

Vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer)

- kvalme/oppkast
- unormal vannlating
- tretthet
- svimmelhet (blant annet når man reiser seg fra liggende eller sittende stilling)
- blodprøver kan vise økte nivåer av et enzym som er et mål på muskel- og hjertefunksjonen (kreatininkinase) eller økte nivåer av et stoff som er et mål på nyrefunksjonen (urinstoff i blodet, kreatinin).

Kontakt legen din dersom noen av disse bivirkningene blir plagsomme.

Mindre vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer)

- diaré
- lavt blodtrykk
- svimmelhet
- hjertebank
- rødme
- hevelser
- problemer med seksuell funksjon
- blodprøver kan vise reduserte nivåer av kalium eller natrium i blodet ditt.

Kontakt legen din dersom noen av disse bivirkningene blir plagsomme.

Bivirkninger rapportert etter markedsføring av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Noen bivirkninger er rapportert etter markedsføring av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Bivirkninger der man ikke vet hvor mange som blir påvirket er: hodepine, øresus, hoste, smaksforstyrrelse, fordøysessmerter, smerte i ledd og muskler, og forstyrrelser i lever- og nyrefunksjon, økte kaliumnivåer i blodet ditt og allergiske reaksjoner slik som utslett, blemmer, hevelse i ansiktet, leppene, munnen, tungen eller svelget. Mindre vanlige tilfeller av gulsott (gulfarging av huden og/eller det hvite i øynene) er også rapportert.

Som med andre kombinasjoner av to virkestoffer kan man ikke utelukke bivirkninger fra hver enkelt komponent.

Bivirkninger som forbindes med irbesartan alene

Brystsmerter, alvorlige allergiske reaksjoner (anafylaktisk sjokk), redusert antall røde blodceller (anemi – symptomer kan være tretthet, hodepine, kortpustethet når du trener, svimmelhet og blekhet), reduksjon i antall blodplater (blodcelle som er nødvendig for blodkoaguleringen) og lave blodsukkernivåer er rapportert i tillegg til bivirkningene ovenfor.

Bivirkninger som forbindes med hydroklortiazid alene

Manglende appetitt, mageirritasjon, magekramper, forstoppelse, gulsott (gulfarging av huden og/eller det hvite i øynene), betennelse i bukspyttkjertelen som merkes som kraftig smerte i øvre del av magen, ofte med kvalme og oppkast, søvnforstyrrelser, depresjon, tåkesyn, manglende hvite blodceller som kan føre til hyppige infeksjoner, feber, reduksjon i antall blodplater (blodcelle som er nødvendig for blodkoaguleringen), reduksjon i antall røde blodceller (anemi) som merkes som tretthet, hodepine, kortpustethet under trening, svimmelhet og blekt utseende, nyresykdom, lunge problemer inkludert lungebetennelse eller opphopning av væske i lungene, økt følsomhet i huden overfor sol, betennelse i blodårer, en hudsykdom der huden flasser av over hele kroppen, kutan lupus erytematosus som kjennetegnes ved utslett i ansiktet, nakken og hodeskallen, allergiske reaksjoner, svakhet og muskelkramper, raskere puls, redusert blodtrykk etter forandring i kroppsstilling, hevelse av spyttkjertler, økt nivå av blodsukker, sukker i urinen, økning i visse fettstoffer i blodet, høyt nivå av urinsyre i blodet, som kan forårsake urinsyregikt.

Svært sjeldne bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 000 personer):

- akutt pustebesvær (symptomer inkluderer alvorlig åndenød, feber, svakhet og forvirring).
- Frekvens “ikke kjent”: Hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft), nedsatt syn eller øyesmerter på grunn av høyt trykk (mulige tegn på væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller akutt trangvinkelglaukom).

Bivirkninger av hydroklortiazid kan øke med høyere doser.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek **dersom du opplever bivirkninger**. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

- Virkestoffer er irbesartan og hydroklortiazid. Hver filmdrasjerte tablett Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg inneholder 300 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid.
- Hjelpetoffer er laktosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, krySSkarmellosenatrium, hypromellose, silikondioksid, magnesiumstearat, titandioksid, makrogol 3000, rødt og gult jernoksid, karnaubavoks. Se avsnitt 2 «Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inneholder laktose»

Hvordan Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ser ut og innholdet i pakningen

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter er ferskenfargede, bikonvekse, oval-formede med et hjerte trykt på den ene siden og tallet 2876 trykt på den andre siden.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter leveres i blisterpakninger på 14, 28, 30, 56, 84, 90 og 98 filmdrasjerte tabletter. Endose blisterpakninger på 56 x 1 filmdrasjert tablett kan leveres til sykehus.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tjekkia

Tilvirker

Sanofi Winthrop Industrie
1 Rue de la vierge
Ambarès et Lagrave
33 565 Carbon Blanc Cedex
Frankrike

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37 100 Tours
Frankrike

Sanofi-Aventis, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric, km. 63.09)
Riells i Viabrea, 17404 Girona
Spania

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tjekkia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 244 17 136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2778 0890
PV-Malta@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency), <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter irbesartan/hydroklortiazid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
3. Hvordan du bruker Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er, og hva det brukes mot

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er en kombinasjon av to virkestoffer, irbesartan og hydroklortiazid.

Irbesartan tilhører en gruppe legemidler som heter angiotensin-II reseptor antagonister. Angiotensin-II produseres i kroppen og binder seg til reseptorer i blodkarene, noe som får blodkarene til å trekke seg sammen. Dette fører til økning i blodtrykket. Irbesartan hindrer bindingen av angiotensin-II til disse reseptorene. Dermed slapper blodkarene av og blodtrykket reduseres.

Hydroklortiazid tilhører en gruppe legemidler (tiaziddiuretika) som øker urinutskillelse, og som dermed fører til senkning av blodtrykket.

De to virkestoffene i Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva virker sammen og senker blodtrykket mer enn hva hvert enkelt gjør alene.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva brukes til å behandle høyt blodtrykk når behandling med irbesartan eller hydroklortiazid alene ikke ga tilstrekkelig blodtrykksenkning.

2. Hva du må vite før du bruker Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Bruk ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

- dersom du er **allergisk** overfor irbesartan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er **allergisk** overfor hydroklortiazid eller noen andre legemidler avledet fra sulfonamider
- dersom du er **gravid i tredje måned eller mer**. (Det er også best å unngå Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tidlig i svangerskapet - se "Graviditet og amming")
- hvis du har **alvorlige lever- eller nyreproblemer** (spør legen dersom du er i tvil)
- hvis du har **vanskeligheter med vannlating**
- hvis legen din fastslår at du har **vedvarende høye kalsiumnivåer eller lave kaliumnivåer i blodet**
- **dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon** og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med legen din før du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva og hvis noe av det følgende gjelder for deg:

- hvis du får **mye oppkast eller diaré**
- hvis du lider av **nyreproblemer**, eller har en **transplantert nyre**
- hvis du lider av **hjerterproblemer**
- hvis du lider av **leverproblemer**
- hvis du lider av **sukkersyke** (diabetes)
- dersom du får **lave blodsukkernivåer** (symptomene kan være svette, svakhet, sult, svimmelhet, skjelving, hodepine, rødme eller blekhet, nummenhet, rask, bankende hjerterytme), spesielt hvis du blir behandlet for diabetes.
- hvis du lider av **lupus erythematosus** (heter også lupus eller SLE).
- hvis du lider av **primær aldosteronisme** (en tilstand som er relatert til høy produksjon av hormonet aldosteron, som kan forårsake at natrium holdes tilbake i kroppen, og igjen fører til økt blodtrykk).
- hvis du lider av **lupus erythematosus** (heter også lupus eller SLE).
- hvis du lider av **primær aldosteronisme** (en tilstand som er relatert til høy produksjon av hormonet aldosteron, som kan forårsake at natrium holdes tilbake i kroppen, og igjen fører til økt blodtrykk).
- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:
 - en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom
 - aliskiren
- dersom du har hatt hudkreft eller hvis du utvikler uventete hudforandringer under behandlingen. Behandling med hydroklortiazid, særlig ved høye doser over en lengre periode, kan øke risikoen for enkelte typer hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft). Beskytt huden din mot sollys og ultrafiolett (UV)-stråling mens du bruker Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.
- dersom du tidligere har opplevd puste- eller lungeproblemer (inkludert betennelse eller væske i lungene) etter inntak av hydroklortiazid. Dersom du utvikler alvorlig åndenød eller alvorlige pusteproblemer etter inntak av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva skal du umiddelbart søke legehjelp.

Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt.

Se også informasjon i avsnittet «Bruk ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva».

Du må fortelle legen din hvis du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes hvis du er mer enn tre måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av graviditeten (se avsnitt om graviditet).

Du bør også informere legen:

- dersom du står på **saltfattig kost**
- dersom du får unormal tørste, munntørhet, generell slapphet, søvnighet, muskelsmerter eller muskelkramper, kvalme, oppkast eller uvanlig hurtig puls, da disse symptomene kan tyde på for sterk effekt av hydroklortiazid (som Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inneholder)
- dersom du opplever **økt følsomhet i huden overfor sol**, hvor symptomer på solbrenthet (slik som rød hud, kløe, hevelse, blemmer) oppstår raskere enn normalt
- dersom du **skal ha en operasjon eller bli gitt narkose**
- dersom du har **nedsatt syn eller smerter i ett eller begge øyne** mens du tar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Dette kan være symptomer på væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller økt trykk i øyet, og kan oppstå i løpet av timer til én uke etter at du har tatt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Dette kan føre til permanent synstap dersom det ikke behandles. Hvis du tidligere har hatt en penicillin- eller sulfonamidallergi kan du ha en høyere risiko for å utvikle dette. Du skal avbryte behandlingen med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva og kontakte lege øyeblikkelig.

Hydroklortiazidet, som dette legemidlet inneholder, kan gi positivt utslag i antidopingtester.

Barn og ungdom

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva skal ikke gis til barn og ungdom (under 18 år).

Andre legemidler og Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Rådfør deg alltid med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Vanndrivende legemidler som hydroklortiazid, som Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inneholder, kan påvirke andre legemidler. Preparater som inneholder litium bør ikke tas sammen med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva uten nøye legekontroll.

Legen kan endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler: hvis du bruker en ACE-hemmer eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva» og «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Det kan være nødvendig å ta blodprøver dersom du tar:

- kaliumtilskudd
- salterstatninger som inneholder kalium
- kaliumsparende legemidler eller vanndrivende legemidler
- enkelte avføringsmidler
- midler mot urinsyregikt
- vitamin D-tilskudd
- midler som kontrollerer hjerterytmen
- midler mot sukkersyke (tabletter som repaglinid eller insulin)
- karbamazepin (medisin til behandling av epilepsi).

Det er også viktig å fortelle legen din om du tar andre legemidler for å redusere blodtrykket, steroider, midler mot kreft, smertestillende, giktmidler eller kolestyramin og kolestipolresiner for å redusere blodkolesterol.

Inntak av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sammen med mat og drikke

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kan tas med eller uten mat.

På grunn av hydroklortiazid som er i Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kan du få en økt svimmelhetsfølelse når du står oppreist, og særlig når du reiser deg fra sittende stilling, hvis du drikker alkohol mens du bruker dette legemidlet.

Graviditet, amming og fertilitet

Graviditet

Du må informere din lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Din lege vil vanligvis råde deg til å slutte med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt etter graviditetens tredje måned.

Amming

Informér legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er ikke anbefalt for mødre som ammer, og din lege vil kanskje velge en annen behandling for deg, dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke sannsynlig at Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Noen ganger kan imidlertid svimmelhet eller tretthet forekomme ved behandling av

høyt blodtrykk. Dersom du opplever disse, snakk med legen din før du prøver å kjøre bil eller bruke maskiner.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inneholder laktose. Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inneholder natrium. Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosering

Den anbefalte dosen av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er en tablett én gang daglig. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er vanligvis foreskrevet av legen når tidligere behandling ikke reduserte blodtrykket ditt tilstrekkelig. Legen gir deg veiledning i hvordan du bytter fra tidligere behandling til Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Hvordan du tar medisinen

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva er til **oral bruk**. Tablettene bør svelges sammen med en tilstrekkelig mengde væske (f.eks. et glass vann). Du kan ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva med eller uten mat. Dosen bør tas på samme tid hver dag. Det er viktig at du fortsetter å ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inntil legen bestemmer noe annet.

Maksimal blodtrykkssenkende effekt oppnås 6-8 uker etter behandlingsstart.

Dersom du tar for mye av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Kontakt lege umiddelbart dersom du ved en feil har tatt for mange tabletter.

Barn skal ikke ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva skal ikke gis til barn under 18 år. Hvis et barn ved et uhell svelger noen tabletter, kontakt lege umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Dersom du glemmer å ta en dose, ta neste dose som vanlig. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Noen av disse bivirkningene kan bli alvorlige og kan kreve behandling.

Det er rapportert sjeldne tilfeller av allergiske hudreaksjoner (utslett, elveblest), samt lokal hevelse i ansiktet, lepper og/eller tungen hos pasienter som tar irbesartan. **Hvis du får noen av symptomene over eller blir tungpustet, slutt å ta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva og kontakt legen din umiddelbart.**

Bivirkningsfrekvensene i listen nedenfor er definert slik:

Vanlige: kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer

Mindre vanlige: kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer

Svært sjeldne: kan inntreffe hos opptil 1 av 10 000 personer

Bivirkninger som ble rapportert i kliniske studier på pasienter som ble behandlet med Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva var:

Vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer)

- kvalme/oppkast
- unormal vannlating
- tretthet
- svimmelhet (blant annet når man reiser seg fra liggende eller sittende stilling)
- blodprøver kan vise økte nivåer av et enzym som er et mål på muskel- og hjertefunksjonen (kreatininkinase) eller økte nivåer av et stoff som er et mål på nyrefunksjonen (urinstoff i blodet, kreatinin).

Kontakt legen din dersom noen av disse bivirkningene blir plagsomme.

Mindre vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer)

- diaré
- lavt blodtrykk
- svimmelhet
- hjertebank
- rødme
- hevelser
- problemer med seksuell funksjon
- blodprøver kan vise reduserte nivåer av kalium eller natrium i blodet ditt.

Kontakt legen din dersom noen av disse bivirkningene blir plagsomme.

Bivirkninger rapportert etter markedsføring av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Noen bivirkninger er rapportert etter markedsføring av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Bivirkninger der man ikke vet hvor mange som blir påvirket er: hodepine, øresus, hoste, smaksforstyrrelse, fordøyelsessmerter, smerte i ledd og muskler, og forstyrrelser i lever- og nyrefunksjon, økte kaliumnivåer i blodet ditt og allergiske reaksjoner slik som utslett, blemmer, hevelse i ansiktet, leppene, munnen, tungen eller svelget. Mindre vanlige tilfeller av gulsott (guldfarging av huden og/eller det hvite i øynene) er også rapportert.

Som med andre kombinasjoner av to virkestoffer kan man ikke utelukke bivirkninger fra hver enkelt komponent.

Bivirkninger som forbindes med irbesartan alene

Brystsmerter, alvorlige allergiske reaksjoner (anafylaktisk sjokk), redusert antall røde blodceller (anemi – symptomer kan være tretthet, hodepine, kortpustethet når du trener, svimmelhet og blekhet), reduksjon i antall blodplater (blodcelle som er nødvendig for blodkoaguleringen) og lave blodsukkernivåer er rapportert i tillegg til bivirkningene ovenfor.

Bivirkninger som forbindes med hydroklortiazid alene

Manglende appetitt, mageirritasjon, magekramper, forstoppelse, gulsott (guldfarging av huden og/eller det hvite i øynene), betennelse i bukspyttkjertelen som merkes som kraftig smerte i øvre del av magen, ofte med kvalme og oppkast, søvnforstyrrelser, depresjon, tåkesyn, manglende hvite blodceller som kan føre til hyppige infeksjoner, feber, reduksjon i antall blodplater (blodcelle som er nødvendig for blodkoaguleringen), reduksjon i antall røde blodceller (anemi) som merkes som tretthet, hodepine, kortpustethet under trening, svimmelhet og blekt utseende, nyresykdom, lunge problemer inkludert lungebetennelse eller opphopning av væske i lungene, økt følsomhet i huden overfor sol, betennelse i blodårer, en hudsykdom der huden flasser av over hele kroppen, kutan lupus erytematosus som kjennetegnes ved utslett i ansiktet, nakken og hodeskallen, allergiske reaksjoner, svakhet og muskelsmerter, raskere puls, redusert blodtrykk etter forandring i kroppsstilling, hevelse av

spyttkjertler, økt nivå av blodsukker, sukker i urinen, økning i visse fettstoffer i blodet, høyt nivå av urinsyre i blodet, som kan forårsake urinsyregikt.

Svært sjeldne bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 000 personer):

- akutt pustebesvær (symptomer inkluderer alvorlig åndenød, feber, svakhet og forvirring).

Frekvens “ikke kjent”: Hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft), nedsatt syn eller øyesmerter på grunn av høyt trykk (mulige tegn på væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller akutt trangvinkelglaukom).

Bivirkninger av hydroklortiazid kan øke med høyere doser.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek **dersom du opplever bivirkninger**. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

- Virkestoffer er irbesartan og hydroklortiazid. Hver filmdrasjerte tablett Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg inneholder 300 mg irbesartan og 25 mg hydroklortiazid.
- Hjelpesoffer er laktosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, krySSkarmellosenatrium, hypromellose, silikondioksid, magnesiumstearat, titandioksid, makrogol 3350, rødt, gul og svart jernoksid, pregelatinisert stivelse, karnaubavoks. Se avsnitt 2 «Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva inneholder laktose»

Hvordan Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ser ut og innholdet i pakningen

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter er rosa, bikonvekse, oval-formede med et hjerte trykt på den ene siden og tallet 2788 trykt på den andre siden.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter leveres i blisterpakninger på 14, 28, 30, 56, 84, 90 og 98 filmdrasjerte tabletter. Endose blisterpakninger på 56 x 1 filmdrasjert tablett kan leveres til sykehus.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tjekkia

Tilvirker

Sanofi Winthrop Industrie
1 Rue de la vierge
Ambarès et Lagrave
33 565 Carbon Blanc Cedex
Frankrike

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37 100 Tours
Frankrike

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tjekkia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 244 17 136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2778 0890
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency), <http://www.ema.europa.eu/>.