

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg irbesartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Hennon vaaleanpunainen tai vaaleanpunainen, kalvopäällysteinen, kapselinmuotoinen tabletti.
Tabletin toiselle puolelle on painettu numero ”93”. Tabletin vastakkaiselle puolelle on painettu numero ”7238”.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Hennon vaaleanpunainen tai vaaleanpunainen, kalvopäällysteinen, kapselinmuotoinen tabletti.
Tabletin toiselle puolelle on painettu numero ”93”. Tabletin vastakkaiselle puolelle on painettu numero ”7239”.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vaaleanpunainen tai tumman vaaleanpunainen, kalvopäällysteinen, kapselinmuotoinen tabletti.
Tabletin toiselle puolelle on painettu numero ”93”. Tabletin vastakkaiselle puolelle on painettu numero ”7469”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiellin hypertension hoitoon.

Tämä kiinteä annoskombinaatio on tarkoitettu aikuisille potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan pelkällä irbesartaanilla tai pelkällä hydroklooritiatsidilla (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva voidaan ottaa kerran päivässä ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.

Annoksen titraamista yksittäisillä aineilla (irbesartaani ja hydroklooritiatsidi) voidaan suositella.

Kun on kliinisesti tarkoituksenmukaista, suoraa muuttamista monoterapiasta kiinteään kombinaatioon voidaan harkita:

- Irbesartan/Hydrochlorothiazide 150 mg/12.5 mg -tabletteja voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa pelkällä hydroklooritiatsidilla tai pelkällä 150 mg:n irbesartaaniannoksella.
- Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/12,5 mg -tabletteja voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa 300 mg:n irbesartaaniannoksella tai Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 150 mg/12,5 mg -valmisteella.
- Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/25 mg -tabletteja voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/12,5 mg-valmisteella.

Annoksia yli 300 mg irbesartaania/25 mg hydroklooritiatsidia kerran päivässä ei suositella. Tarvittaessa Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva voidaan antaa muiden verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Hydroklooritiatsidikomponentin vuoksi Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva -hoitoa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiinipuhdistuma < 30 ml/min). Loopdiureetit ovat tässä suhteessa tiatsideja parempia. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden munuaisten kreatiinipuhdistuma on \geq 30 ml/min (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva ei ole tarkoitettu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Tiatsideja tulee käyttää varoen potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva -valmisteen annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Iäkkäät

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan annosta ei yleensä tarvitse muuttaa iäkkäille.

Pediatriset potilaat

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu, joten valmisteen käyttöä näille ikäryhmille ei suositella. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille sulfonamideille (hydroklooritiatsidi on sulfonamidijohdos).
- Toinen tai kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiinipuhdistuma < 30 ml/min).
- Vaikeasti hoidettava hypokalemia, hyperkalsemia.
- Vaikea maksan vajaatoiminta, sappiteiden tukkeutumisesta aiheutuva maksakirroosi ja kolestaasi.

- Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva -valmisteiden käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hypotensio - volyyminvaje

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmään on harvoin liittynyt oireista hypotensiota hypertensiivisillä potilailla, joilla ei ole muita hypotension riskitekijöitä. Oireista hypotensiotavoit ilmetä potilailla, joilla on voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun aiheuttama neste- ja/tai natriumvaje. Tällaiset tilat tulee hoitaa ennen hoidon aloittamista Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevalla.

Munuaisvaltimoahtaus - renovaskulaarinen hypertensio

Vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski on lisääntynyt potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtaus tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtaus ja jota hoidetaan ACE-estäjillä tai angiotensiini II-reseptorin salpaajilla. Vaikka tällaista ei ole dokumentoitu Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan yhteydessä, samanlaista vaikutusta voidaan olettaa esiintyvän.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisensiirto

Hoidettaessa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita suositellaan seerumin kalium-, kreatiniini- ja virtsahappotason säännöllistä seuranta. Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan käytöstä ei ole kokemuksia hiljattain munuaissiirännäisen saaneilla potilailla. Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa ei tule käyttää, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma $< 30 \text{ ml/min}$) (ks. kohta 4.3). Tiatsididiureettiin liittyvää atsotemiaa voi esiintyä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on $\geq 30 \text{ ml/min}$. Tätä kiinteää annoskombinaatiota voidaan antaa varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma $\geq 30 \text{ ml/min}$, mutta $< 60 \text{ ml/min}$).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmän) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Maksan vajaatoiminta

Tiatsideja tulee käyttää varoen potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta tai progressiivinen maksasairaus, koska pienet neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt voivat aiheuttaa maksakooman. Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevalla ei ole kliinistä kokemusta.

Aortta- ja mitraaliläppästenosi, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia

Kuten vasodilataattoreiden käytön yhteydessä yleensäkin, aortta- tai mitraaliläppästenosia tai obstruktiivista hypertrofista kardiomyopatiaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Primaarinen aldosteronismi

Primaarisessa aldosteronismissa ei yleensä saavuteta hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan käyttöä ei suositella tässä tapauksessa.

Metaboliset ja endokriiniset vaikutukset

Tiatsidihoito voi heikentää glukoosinsietoa. Diabeetikopotilailla saattaa insuliini- tai tablettilääkityksen annostuksen muuttaminen olla tarpeen. Piilevä diabetes mellitus voi puhjeta tiatsidihoidon aikana.

Kolesteroli- ja triglyseridiarvojen nousu on liitetty tiatsididiureettihoidon, mutta irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmässä olevan 12,5 mg:n annoksen on ilmoitettu vaikuttavan niihin vain vähän tai ei lainkaan.

Joillakin potilailla voi esiintyä hyperurikemiaa tai kehittyä kihti tiatsidihoidon aikana.

Elektrolyyttitasapainon häiriöt

Seerumin elektrolyytit tulee määrittää tietyin väliajoin kuten kaikilla diureetteja saavilla potilailla.

Tiatsidit, hydroklooritiatsidi mukaan lukien, voivat aiheuttaa neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöitä (hypokaleemiaa, hyponatremiaa ja hypokloremista alkaloosia). Neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöistä varoittavia oireita ovat suun kuivuminen, jano, heikkous, letargia, uneliaisuus, levottomuus, lihaskipu tai kouristukset, lihaskuivuminen, hypotensio, oliguria, takykardia ja gastrointestinaalihäiriöt, kuten pahoinvointi tai oksentelu.

Vaikka hypokalemia voi kehittyä tiatsididiureettien käytön yhteydessä, irbesartaanin samanaikainen käyttö voi vähentää diureetin aiheuttamaa hypokalemiaa. Hypokalemian riski on suurin potilailla, joilla on maksakirroosi tai voimakas diureesi, tai jotka eivät ole saaneet suun kautta riittävästi elektrolyyttejä tai saavat samanaikaisesti kortikosteroidi- tai ACTH-hoitoa. Toisaalta Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan irbesartaanikomponentin vaikutuksesta saattaa esiintyä hyperkalemiaa, erityisesti munuaisten ja/tai sydämen vajaatoiminnan ja diabetes mellituksen yhteydessä. Riskipotilaiden seerumin kaliumia tulee seurata riittävästi. Samanaikaisesti Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan kanssa kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisää tai kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita tulee käyttää varovaisuutta noudattaen (ks. kohta 4.5).

Ei ole viitteitä siitä, että irbesartaani vähentäisi tai estäisi diureetin aiheuttamaa hyponatremiaa.

Kloridivajaus on yleensä lievä eikä tavallisesti vaadi hoitoa.

Tiatsidi voi vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa ajoittaista ja lievää seerumin kalsiumin nousua ilman tiedossa olevia kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Selvä hyperkalsemia voi viitata piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidilääkitys tulee keskeyttää ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

Tiatsidien on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mikä voi johtaa hypomagnesemiaan.

Litium

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan samanaikaista käyttöä litiumin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Dopingtesti

Tämän lääkevalmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa dopingtestissä positiivisen analyysituloksen.

Yleiset

Potilailla, joiden verisuonitonisuus ja munuaistoiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai munuaistauti, mukaan lukien munuaisvaltimon ahtauma), on tähän järjestelmään vaikuttavaan ACE:n estäjähoitoon tai angiotensiini II -reseptorin salpaajahoitoon liittynyt akuuttia hypotensiota, atotemiaa, oliguriaa tai harvemmin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.5). Kuten yleensäkin verenpainelääkkeitä käytettäessä, voimakas

verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai muu iskeeminen sydän- ja verisuonitauti.

Yliherkkyysoireet hydroklooritiatsidille ovat keskimääräistä yleisempiä potilailla, joilla on anamneesissa allergiaa tai keuhkoastmaa.

LED-taudin pahenemisvaiheita tai aktivoitumista on ilmoitettu tiatsididiureettien käytön yhteydessä. Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on raportoitu herkistymistä auringonvalolle (ks. kohta 4.8).

Hoito suositellaan lopetettavan, jos reaktioita auringonvalolle herkistymisestä esiintyy. Jos diureetin käyttöä pidetään edelleen välttämättömänä, altistuvat ihoalueet suositellaan suojattavan auringonvalolta tai keinotekoiselta UVA-säteilyltä.

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana.

Jos angiotensiini II reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Äkillinen likitaitoisuus ja sekundaarinen äkillinen ahdaskulmaglaukooma

Sulfonamidilääkkeet tai sulfonamidijohdokset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka saa aikaan ohimenevää likitaitoisuutta ja äkillisen ahdaskulmaglaukooman. Vaikka hydroklooritiatsidi on sulfonamidi, sen käytön yhteydessä on toistaiseksi ilmoitettu vain yksittäisiä äkillisiä ahdaskulmaglaukoomatapauksia. Oireita ovat näöntarkkuuden äkillinen heikkeneminen tai silmäkipu, ja oireet ilmenevät tyypillisesti lääkehoidon aloittamista seuraavien tuntien tai viikkojen kuluessa. Hoitamattomana äkillinen ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näönmenetykseen. Ensisijaisena hoitona on lääkehoidon lopettaminen mahdollisimman nopeasti. Jos silmänpainetta ei saada hallintaan, on ehkä harkittava kiireellistä lääketieteellistä tai leikkaushoitoa. Äkillisen ahdaskulmaglaukooman mahdollinen riskitekijä on mm. aiemmin ilmennyt sulfonamidi- tai penisilliiniallergia (ks. kohta 4.8).

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyypisen ihosyövän [tyvisolusyövän ja okasolusyövän] riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyypisen ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttäviä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytoimista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultravioletisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyypinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

Apuaine

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut verenpainelääkkeet

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan verenpainetta alentava vaikutus voi lisääntyä käytettäessä samanaikaisesti muita verenpainelääkkeitä. Irbesartaani ja hydroklooritiatsidi (annoksia ad 300 mg irbesartaania/25 mg hydroklooritiatsidia) on annettu turvallisesti muiden verenpainelääkkeiden, mukaan lukien kalsiuminestäjien ja beetasalpaajien, kanssa. Aiempi suuriannoksinen diureettihoido voi aiheuttaa volyymivajetta ja lisätä hypotension riskiä irbesartaanihoidon alussa tiatsididiureettien käytöstä riippumatta, ellei volyymivajetta ensin korjata (ks. kohta 4.4).

Litium

Litiumin ja angiotensiinikonvertaasin estäjien samanaikaisen käytön on kuvattu aiheuttaneen korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuutta. Tällaista vaikutusta on toistaiseksi havaittu erittäin harvoin irbesartaanin käytön yhteydessä. Lisäksi tiatsidit vähentävät litiumin puhdistumaa munuaisissa, joten irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän käyttöön voi liittyä litiumtoksisuuden riski. Näin ollen litiumin ja Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Mikäli samanaikainen käyttö on tarpeellista, suositellaan seerumin litiumpitoisuuden huolellista seuranta.

Kaliumiin vaikuttavat lääkkeet

Irbesartaanin kaliumia säästävä teho voi heikentää hydroklooritiatsidin kaliumdepleetiovaikutusta. Muiden lääkevalmisteiden, joihin liittyy kaliumhukkaa ja hypokalemiaa (esim. muut kaliureettiset diureetit, ulostuslääkkeet, amfoterisiini, karbenoksoloni, bentsyyliipenisilliinatrium), voidaan olettaa kuitenkin vahvistavan hydroklooritiatsidin vaikutusta seerumin kaliumiin. Toisaalta muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden käytöstä saatujen kokemusten perusteella kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisän, kaliumia sisältävän suolan korvikkeen tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti nostavien lääkevalmisteiden (esim. hepariinatrium) samanaikainen käyttö voi kuitenkin nostaa seerumin kaliumpitoisuutta. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan riskipotilailla (ks. kohta 4.4).

Lääkkeet, joihin seerumin kaliumtason häiriöt vaikuttavat

Ajoittaista seerumin kaliumin seuraamista suositellaan silloin kun Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan kanssa samanaikaisesti käytetään lääkevalmisteita (esim. digitalisglykosideja, rytmihäiriölääkkeitä), joihin seerumin kaliumtason häiriöt vaikuttavat.

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet

Kun angiotensiini II -reseptorin salpaajia käytetään samanaikaisesti steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden kanssa (esim. selektiiviset syklo-oksigenaasi-2:n salpaajat, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vuorokausi) ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattaa niiden verenpainetta alentava teho heikentyä.

Kuten ACE:n estäjien kohdalla, angiotensiini II -reseptorin salpaajien samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa voi lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä, mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä ja suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta, erityisesti potilailla, joilla jo hoidon alussa on heikentynyt munuaisfunktio. Tällaista yhdistelmähoitoa tulee määrätä varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden riittävästä nesteestä saannista tulee huolehtia ja munuaisten toiminnan seuranta tulee harkita hoitoa aloitettaessa sekä määrääjain hoidon aikana.

Lisätietoja irbesartaanin interaktioista

Hydroklooritiatsidi ei vaikuttanut irbesartaanin farmakokinetiikkaan kliinisissä tutkimuksissa. Irbesartaani metaboloituu pääasiassa CYP2C9-entsyymin vaikutuksesta ja jossain määrin glukuronisaation vaikutuksesta. Merkittäviä farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia interaktioita ei havaittu annettaessa irbesartaania samanaikaisesti CYP2C9-isoentsyymin kautta metaboloituvan varfariinin kanssa. CYP2C9-entsyymiä indusoivien lääkkeiden, kuten rifampisiinin, vaikutusta irbesartaanin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Digoksiinin farmakokinetiikka ei muuttunut samanaikaisesti annetun irbesartaanin vaikutuksesta.

Lisätietoja hydroklooritiatsidin interaktioista

Seuraavien lääkevalmisteiden samanaikainen anto voi aiheuttaa interaktion tiatsididiureettien kanssa:

Alkoholi

Ortostaattinen hypotensiovoimistua.

Diabeteslääkkeet (tablettimuotoiset ja insuliinit)

Diabeteslääkkeen annostusta saatetaan joutua muuttamaan (ks. kohta 4.4)

Kolestyramiini ja kolestipoliresiini

Anioninvaihtajahartsiteikentävät hydroklooritiatsidin imeytymistä; Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva pitää ottaa vähintään tunteja ennen tai neljä tuntia näiden lääkevalmisteiden jälkeen.

Kortikosteroidit, ACTH

Elektrolyyttideplectio, etenkin hypokalemia, voi lisääntyä.

Digitalisglykosidit

Hypokalemiaa tai hypomagnesemiaa aiheuttavat tiatsidit voi lisätä digitaliksen aiheuttamia sydämen rytmihäiriöitä (ks. kohta 4.4)

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID)

Ei-steroidisten anti-inflammatoristen lääkkeiden anto voi joillakin potilailla vähentää tiatsididiureettien diureettista, natriureettista ja antihypertensiivistä vaikutusta.

Pressoriamiini (esim. noradrenaliini)

Pressoriamiinien vaikutus voi vähetä, mutta ei siinä määrin, ettei niitä voisi käyttää.

Nondepolarisoivat lihasrelaksantit (esim. tubokurariini)

Nondepolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutus voi voimistua hydroklooritiatsidin vaikutuksesta.

Kihti-lääkkeet

Kihti-lääkkeiden annostusta voidaan joutua muuttamaan, koska hydroklooritiatsidi voi nostaa seerumin virtsahappopitoisuutta. Probenesidin tai sulfiinipyratsonin annostusta voidaan joutua lisäämään. Tiatsididiureetin samanaikainen käyttö voi lisätä allopuriiniyliherkkyyksireaktioiden esiintyvyyttä.

Kalsiumsuolat

Tiatsididiureetit voivat lisätä seerumin kalsiumpitoisuutta erittymisen vähetessä. Jos potilaalle on määrättävä kalisiumlisää, tai kalsiumia säästäviä lääkevalmisteita (esim. D-vitamiinihoito) seerumin kalsiumpitoisuutta tulee seurata ja kalsiumin annostusta muuttaa sen mukaisesti.

Karbamatsepiini

Karbamatsepiinin ja hydroklooritiatsidin samanaikaiseen käyttöön on yhdistetty oireisen hyponatremian riski. Näiden lääkeaineiden samanaikaisessa käytössä on seurattava elektrolyyttiarvoja. Mahdollisuuksien mukaan tulisi käyttää jonkin toisen lääkeaineryhmän diureettia.

Muut interaktiot

Tiatsidit voivat voimistua beetasalpaajien ja diatsoksidien hyperglykeemistä vaikutusta. Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, beperideeni) voivat lisätä tiatsidityyppisten diureettien hyötyosuutta vähentämällä suoliston motiliteettia ja hidastamalla mahalaukun tyhjentymistä. Tiatsidit saattavat lisätä amantadiinin haittavaikutusten riskiä. Tiatsidit voivat vähentää sytostaattien munuaiserytystä (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti) ja vahvistaa niiden myelosuppressiivisia vaikutuksia.

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan),

suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat (ATR-salpaajat)

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida poissulkea. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtävän munuaisten ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorisalpaajia, tulee seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.4).

Hydroklooritiatsidi

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeet eivät ole riittäviä.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää fetoplasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyytitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun. Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia. Koska Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva sisältää hydroklooritiatsidia, ei sitä suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Hoito tulee vaihtaa toiseen sopivaan hoitovaihtoehtoon ennen suunniteltua raskautta.

Imetys

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat (ATR-salpaajat)

Koska Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan käytöstä imetyksen aikana ei ole olemassa tietoa, ei Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan käyttöä suositella, vaan suositellaan vaihtoehtoisia lääkityksiä,

jonka turvallisuusprofiili imetyksen aikana on paremmin todettu, erityisesti kun imetetään vastasyntyntä lasta tai keskosta

Ei tiedetä, erittyvätkö irbesartaani tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot rotista ovat osoittaneet irbesartaanin tai sen metaboliittien erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3).

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidi erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Suurten tiatsidiannosten aiheuttama voimakas diureesi voi estää maidontuotannon. Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva -valmisteen käyttöä imetyksena ei suositella. Jos Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva -valmistetta käytetään imetyksena, annos on pidettävä mahdollisimman pienenä.

Hedelmällisyys

Irbesartaani vaikutti hoidettujen rottien ja niiden jälkeläisten hedelmällisyyteen vasta annoksilla, jotka aiheuttivat parentaalisen toksisuuden ensimmäiset merkit (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisten ominaisuuksien perusteella Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Ajoneuvoilla ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että verenpainelääkitys voi aiheuttaa ajoittaista huimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmiste:

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa 898 hypertensiopotilasta sai irbesartaania ja hydroklooritiatsidia erisuuruuksina annoksina (vaihteluväli: 37,5 mg/6,25 mg – 300 mg/25 mg), esiintyi 29,5 %:lla potilaista haittavaikutuksia. Yleisimmän raportoitu haittavaikutus olivat heitehuimaus (5,6 %), väsymys (4,9 %), pahoinvointi tai oksentelu (1,8 %) ja epänormaali virtsaaminen (1,4 %). Lisäksi tutkimuksissa havaittiin yleisinä veren ureatypen (BUN) (2,3 %), kreatiinikinaasiarvon (1,7 %) ja kreatiniiniarvon (1,1 %) nousua.

Taulukossa 1 esitetään spontaanisti raportoituja haittavaikutuksia ja niitä haittavaikutuksia, joita havaittiin lumekontrolloiduissa tutkimuksissa.

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Lumekontrolloitujen tutkimusten haittavaikutukset ja spontaanit raportit*

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Tutkimukset	Yleiset	veren ureatyyppi-, kreatiniini- ja kreatiinikinaasiarvon nousu
	Melko harvinaiset	seerumin kalium- ja natriumarvon lasku
Sydän	Melko harvinaiset	pyörtyminen, hypotensio, takykardia, turvotus
Hermosto	Yleiset	huimaus
	Melko harvinaiset	asentohuimaus
	Tunteeton	päänsärky
Kuulo ja tasapainoelin	Tunteeton	korvien soiminen
Hengityselimet, rintakehä ja	Tunteeton	yskä

välikarsina		
Ruoansulatuselimistö	Yleiset	pahoinvointi/oksentelu
	Melko harvinaiset	ripuli
	Tuntematon	dyspepsia, makuhäiriöt
Munuaiset ja virtsatiet	Yleiset	virtsaamishäiriöt
	Tuntematon	munuaisten toiminnan heikkeneminen, myös munuaisten vajaatoiminta yksittäisillä riskiryhmiin kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinaiset	raajojen turvotus
	Tuntematon	nivelkipu, lihaskipu
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuntematon	hyperkalemia
Verisuonisto	Melko harvinaiset	punoitus (flushing)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset	väsytys
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	harvoja tapauksia yliherkkyysreaktioita, kuten angioedeemaa, ihottumaa, nokkosihottumaa
Maksa ja sappi	Melko harvinaiset Tuntematon	keltaisuus maksatulehdus, maksan toimintahäiriöt
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinaiset	sukupuolitoimintojen häiriöt, libidon muutokset

Lisätietoa kummastakin komponentista: edellä lueteltujen yhdistelmävalmisteen käyttöön liittyneiden haittavaikutusten lisäksi Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan käyttöön voi liittyä myös muita haittavaikutuksia, joita on aikaisemmin todettu jommalla kummalla komponentilla yksinään. Alla olevissa taulukoissa 2 ja 3 esitetään haittavaikutuksia, joita on raportoitu jommalla kummalla Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva -valmisteen komponentilla yksinään.

Taulukko 2. Pelkän irbesartaanin käytön yhteydessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinaiset	rintakipu
Veri ja imukudos	Tuntematon	trombosytopenia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Tuntematon	anafylaktinen reaktio mukaan lukien anafylaktinen sokki

Taulukko 3. Pelkän hydroklooritiatsidin käytön aikana on todettu seuraavia haittavaikutuksia

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyyypit)	Tuntematon	Ei melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)
Tutkimukset	Tuntematon	elektrolyyttitasapainon häiriöt (myös hypokalemia ja hyponatremia, ks. kohta 4.4), hyperurikemia, glukosuria, hyperglykemia, kolesteroli- ja triglyseridiarvojen nousu
Sydän	Tuntematon	sydämen rytmihäiriöt
		aplastinen anemia, luuydinlama, neutropenia/agranulosytoosi,

Veri ja imukudos	Tuntematon	hemolyyttinen anemia, leukopenia, trombosytopenia
Hermosto	Tuntematon	kiertohuimaus, parestesia, pyöritys, levottomuus
Silmät	Tuntematon	ohimenevä näön hämärtyminen, keltaisena näkeminen (ksantopsia), äkillinen likitaitoisuus ja sekundaarinen äkillinen ahdaskulmaglaukooma
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Tuntematon	hengitysvaikeudet (myös pneumoniitti ja keuhkopöhö)
Ruoansulatuselimistö	Tuntematon	haimatulehdus, anoreksia, ripuli, ummetus, mahaärsytys, sylkirauhastulehdus, ruokahaluttomuus
Munuaiset ja virtsatiet	Tuntematon	interstitiaalinen nefriitti, munuaisten toimintahäiriöt
Iho ja ihonalainen kudος	Tuntematon	anafylaktiset reaktiot, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, nekrotisoiva verisuonitulehdus (vaskuliitti, kutaaninen vaskuliitti), ihon lupus erythematosuksen kaltaiset ihoreaktiot, ihon lupus erythematosuksen uudelleenaktivoituminen, valoherkkyysreaktiot, ihottuma, nokkosihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Tuntematon	heikkous, lihasspasmit
Verisuonisto	Tuntematon	asentohypotensio
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Tuntematon	kuume
Maksa ja sappi	Tuntematon	keltatauti (intrahepaattinen kolestaattinen keltatauti)
Psyykkiset häiriöt	Tuntematon	masennus, unihäiriöt

Hydroklooritiatsidin annoksesta riippuvat haittatapahtumat (erityisesti elektrolyytitasapainon häiriöt) voivat lisääntyä kun hydroklooritiatsidin annosta nostetaan.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Spesifistä informaatiota irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän yliannostuksen hoidosta ei ole. Potilaita tulee seurata tarkasti ja hoidon tulee olla oireenmukainen ja elintoimintoja tukeva. Hoito riippuu lääkkeen nauttimisesta kuluneesta ajasta ja oireiden vaikeusasteesta. Suositeltavat toimenpiteet ovat oksettaminen ja/tai mahahuhtelu. Yliannostusta voidaan hoitaa lääkehiilellä. Seerumin

elektrolyyttejä ja kreatiniinia tulee seurata säännöllisesti. Jos ilmaantuu hypotensiota, potilas tulee asettaa makuuasentoon ja antaa nopeasti suola- ja nestekorvaushoito.

Irbesartaaniyliannoksen todennäköisimpiä oireita voidaan odottaa olevan hypotensio ja takykardia; myös bradykardiaa saattaa esiintyä.

Hydroklooritiatsidin yliannostukseen liittyy elektrolyyttivaje (hypokalemia, hypokloremia, hyponatremia) ja kuivuminen voimakkaan diureesin seurauksena. Yliannostuksen yleisimmät merkit ja oireet ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia voi aiheuttaa lihaskouristuksia ja/tai voimistaa samanaikaisesti käytettävien digitaalisglykosidien tai eräiden rytmihäiriölääkkeiden käyttöön liittyviä sydämen rytmihäiriöitä.

Irbesartaani ei poistu hemodialyysissä. Ei tiedetä, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu hemodialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II -reseptorin salpaajat, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: C09D A04

Vaikutusmekanismi

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva on yhdistelmävalmiste, joka sisältää angiotensiini II -reseptorin salpaajaa, irbesartaania, ja tiatsididiureettia, hydroklooritiatsidia. Näiden aineiden yhdistelmällä on additiivinen hypertensiivinen vaikutus, joka alentaa verenpainetta enemmän kuin kumpikaan aineosa yksinään.

Irbesartaani on tehokas, suun kautta annettuna aktiivinen ja selektiivinen angiotensiini II -reseptorin (tyyppi AT₁) salpaaja. Se todennäköisesti estää angiotensiini II:n kaikki AT₁-reseptorin välittämät vaikutukset angiotensiini II:n alkuperästä tai synteesireitistä riippumatta. Angiotensiini II (AT₁) -reseptoreiden selektiivinen salpaus nostaa plasman reniinitasoja ja angiotensiini II -tasoja sekä vähentää plasman aldosteronipitoisuutta. Seerumin kaliumiin irbesartaanilla yksinään ei ole merkittävästi vaikutusta suositelluilla annoksilla potilaille, joilla ei ole elektrolyyttihäiriöriskiä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Irbesartaani ei estä ACE:tä (kininaasi II), joka tuottaa angiotensiini II:ta ja myös hajottaa bradykiniinin inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Irbesartaani ei tarvitse toimiakseen metabolista aktivaatiota.

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsididiureettien verenpainetta alentavaa mekanismia ei täysin tunneta. Tiatsidit vaikuttavat elektrolyyttien takaisinimeytymiseen munuaistubuluksissa ja lisäävät suoranaisesti natriumin ja kloridin erittymistä suunnilleen samassa määrin. Hydroklooritiatsidin diureettivaikutus vähentää plasmavolyymiä, lisää plasman reniiniaktiivisuutta, lisää aldosteronin erittymistä ja lisää sitä kautta virtsan kaliumin ja bikarbonaatin hukkaa ja alentaa seerumin kaliumia. Irbesartaanin samanaikainen käyttö pyrkii estämään diureettien aiheuttamaa kaliumhukkaa ilmeisesti salpaamalla reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän. Hydroklooritiatsidilla diureesi alkaa 2 tunnin kuluessa ja huippuvaikutus saavutetaan noin 4 tunnin kuluttua ja vaikutus kestää noin 6–12 tuntia.

Yhdistelmähoito hydroklooritiatsidin ja irbesartaanin hoitoannoksilla laskee verenpainetta additiivisesti annoksen mukaan. Kun kerran päivässä annettavaan 300 mg:n irbesartaaniannokseen lisätään 12,5 mg hydroklooritiatsidia potilaille, joilla verenpaine ei ollut riittävän tehokkaasti hallinnassa pelkällä 300 mg irbesartaania, plasebo-korjatun diastolisen verenpaineen lasku lisääntyi vähintään (24 h annostuksen jälkeen) 6,1 mm Hg. Annettaessa 300 mg irbesartaanin ja 12,5 mg hydroklooritiatsidin yhdistelmää plasebolla vähennetty systolinen/diastolinen paine laski kaiken kaikkiaan jopa 13,6/11,5 mmHg.

Pienellä potilasmäärällä (7 potilasta tutkituista 22 potilaasta) saadun kliinisen tutkimustuloksen mukaan yhdistelmävalmisteen annoksen nostaminen 300 mg:aan irbesartaania / 25 mg:aan hydroklooritiatsidia voi laskea verenpainetta niillä potilailla, jotka eivät saa riittävää vastetta 300 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia sisältävällä valmisteella. Näillä potilailla inkrementaalinen verenpainetta laskeva vaikutus havaittiin 13,3 mmHg systolisen verenpaineen laskuna ja 8,3 mmHg diastolisen verenpaineen laskuna.

Annettaessa 150 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia kerran päivässä, plasebolla korjattu systolinen/diastolinen paine aleni keskimäärin vähintään 12,9/6,9 mmHg (24 h annostuksen jälkeen) potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea hypertensio. Huippuvaikutukset ilmaantuivat 3–6 tunnin kuluttua. Ambulatorisen verenpaine seurannan mukaan 150 mg:n irbesartaanin ja 12,5 mg:n hydroklooritiatsidin yhdistelmä kerran päivässä annettuna sai aikaan jatkuvan verenpaineen laskun 24 tunniksi. Keskimääräinen 24 tunnin plasebolla vähennetty systolinen/diastolinen verenpaineen lasku oli 15,8/10,0 mmHg. Ambulatorisen verenpaine seurannan mukaan irbesartaanin/hydroklooritiatsidin 150 mg/12,5 mg-valmisteen minimi- ja maksimivaikutuksen ero oli 100 %. Vastaanotoilla mansetilla suoritetuissa mittauksissa Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 150 mg/12,5 mg -valmisteen minimi- ja maksimivaikutuksen ero oli 68 % ja mittauksissa Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/12,5 mg -valmisteen 76 %. Näissä 24 tunnin vaikutuksissa ei havaittu liian voimakasta maksimaalista verenpaineen laskua ja nämä vaikutukset olivat koko kerta-annostelujakson ajan turvallisen ja tehokkaan verenpaineen laskun mukaiset.

Ellei 25 mg hydroklooritiatsidia yksinään alentanut verenpainetta riittävästi, irbesartaanin lisääminen voimisti plasebolla vähennettyä systolisen/diastolisen keskimääräistä alenemaa 11,1/7,2 mmHg.

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä verenpainetta alentava vaikutus on havaittavissa ensimmäisen annoksen jälkeen ja merkittävästi 1–2 viikon kuluessa ja maksimivaikutus saavutetaan 6–8 viikon kuluttua. Pitkäaikaisissa seurantatutkimuksissa irbesartaanin/hydroklooritiatsidin vaikutus säilyi yli vuoden ajan. Vaikka Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevalla ei ole erityisesti tutkittu, rebound-vaikutusta verenpaineeseen ei ole havaittu irbesartaanilla eikä hydroklooritiatsidilla.

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän vaikutusta morbiditeettiin ja mortaliteettiin ei ole tutkittu. Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että hydroklooritiatsidin pitkäaikaiskäyttö vähentää kardiovaskulaarista mortaliteettia ja morbiditeettia.

Ikä ja sukupuoli eivät vaikuta Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan vasteeseen. Mustaihoisten potilaiden hoitovaste on huomattavasti heikompi pelkkää irbesartaania annettaessa, samoin kuin muitakin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita käytettäessä. Kun irbesartaania annetaan samanaikaisesti pienen hydroklooritiatsidiannoksen (esim. 12,5 mg päivässä) kanssa, mustaihoisilla antihypertensiivinen vaste on lähes sama kuin valkoihoisilla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan tehoa ja turvallisuutta arvioitiin vaikean hypertension (istuen mitattu diastolinen verenpaine \geq 110 mm Hg) ensimmäisenä hoitona 8 viikon satunnaistetussa, vaikuttavalla lääkkeellä kontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä monikeskustutkimuksessa. Yhteensä 697 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 joko irbesartaania/hydroklooritiatsidia (150 mg/12,5 mg) tai pelkkää irbesartaania (150 mg) saavaan ryhmään, ja viikon kuluttua kaikkien potilaiden annostusta suurennettiin systemaattisesti (ennen kuin vastetta pienempään annostukseen oli arvioitu), irbesartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä tasolle 300 mg/25 mg ja irbesartaaniryhmässä 300 mg:aan.

Tutkimukseen otetuista potilaista 58 % oli miehiä. Potilaiden keski-ikä oli 52,5 vuotta, ja 65 vuotta täyttäneitä oli 13 % ja 75 vuotta täyttäneitä vain 2 %. Potilaista 12 prosentilla oli diabetes, 34 prosentilla oli hyperlipidemia, ja yleisin kardiovaskulaarisairaus oli stabiili angina pectoris, joka oli todettu 3,5 prosentilla potilaista.

Tämän tutkimuksen ensisijainen tavoite oli verrata niiden potilaiden osuutta, joiden istuen mitattu diastolinen verenpaine (SeDBP) oli saatu hallintaan (SeDBP < 90 mmHg) viidennellä hoitoviikolla. SeDBP-arvon < 90 mmHg (alhaisimman pitoisuuden aikana mitattu nk. ”trough”-arvo) saavutti 47,2 % yhdistelmähoitoa saaneista ja 33,2 % pelkkää irbesartaania saaneista potilaista (p = 0,0005). Verenpaineen lähtöarvo oli kummassakin hoitoryhmässä noin 172/113 mmHg (keskiarvo), ja viiden viikon kuluttua istuen mitattu verenpaine (SeSBP/SeDBP) oli laskenut irbesartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä 30,8/24,0 mmHg ja irbesartaaniryhmässä 21,1/19,3 mmHg (p < 0,0001).

Haittavaikutukset ja niiden ilmaantuvuus olivat yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla samanlaisia kuin monoterapiaa saaneilla. Kummassakaan hoitoryhmässä ei esiintynyt yhtään pyörtymistapausta 8 viikon hoitajakson aikana. Yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä raportoitiin haittavaikutuksena hypotensiota 0,6 prosentilla ja monoterapiaa saaneessa ryhmässä 0 prosentilla potilaista, ja huimausta raportoitiin yhdistelmähoitoryhmässä 2,8 prosentilla ja monoterapiaryhmässä 3,1 prosentilla potilaista.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ($\geq 50\ 000$ mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23-1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68-4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisövä (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisövätpäätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7-2,6), joka suureni arvoon 3,9

(3,0-4,9) suurten annosten (~25 000 mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7-10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~100 000 mg) (ks. myös kohta 4.4).

5.2 Farmakokinetiikka

Hydroklooritiatsidin ja irbesartaanin samanaikaisella annolla ei ole vaikutusta kummankaan lääkkeen farmakokinetiikkaan.

Imeytyminen

Irbesartaani ja hydroklooritiatsidi ovat oraalisesti tehokkaita aineita eivätkä vaadi biotransformaatiota aktivoituakseen. Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan oraalisen annon jälkeen absoluuttinen oraalinen biologinen hyötyosuus on irbesartaanilla 60–80 % ja hydroklooritiatsidilla 50–80 %. Ruoka ei vaikuta Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan biologiseen hyötyosuuteen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1,5–2 tunnissa irbesartaanin oraalisen annon jälkeen ja 1–2,5 tunnissa hydroklooritiatsidin annon jälkeen.

Jakautuminen

Irbesartaani sitoutuu plasman proteiineihin noin 96 prosenttisesti ja vain vähäisessä määrin verisoluihin. Irbesartaanin jakautumistilavuus on 53–93 litraa. Hydroklooritiatsidi sitoutuu plasman proteiineihin 68 %, ja sen jakautumistilavuus on 0,83–1,14 l/kg.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Irbesartaanin farmakokinetiikka on lineaarinen ja suhteessa annokseen annosalueella 10–600 mg. Imeytymisen havaittiin olevan suhteessa vähäisempää, kun oraalinen annos ylitti 600 mg; tämän ilmiön mekanismia ei tunneta. Kokonaispuhdistuma on 157–176 ml/min ja munuaispuhdistuma on 3,0–3,5 ml/min. Irbesartaanin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on 11–15 tuntia. Vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan 3 päivän kuluessa kerran päivässä tapahtuvan annostelun aloittamisesta. Irbesartaani (< 20 %) kertyy rajoitetusti plasmassa toistuvassa kerran päivässä tapahtuvassa annostelussa. Yhdessä tutkimuksessa hypertensiivisillä naispotilailla havaittiin jonkin verran korkeampia irbesartaanipitoisuuksia plasmassa. Irbesartaanin puoliintumisajassa ja kumuloitumisessa ei ollut kuitenkaan eroja. Naispotilaiden annostuksen muuttaminen ei kuitenkaan ole tarpeen. Irbesartaanin AUC- ja C_{max} -arvot olivat myös jonkin verran korkeammat iäkkäillä potilailla (≥ 65 v) kuin nuorilla (18–40 v). Terminaalinen puoliintumisaika ei kuitenkaan muuttunut merkittävästi. Annostuksen muuttaminen iäkkäillä potilailla ei ole tarpeen. Hydroklooritiatsidin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on 5–15 tuntia.

Biotransformaatio

^{14}C -merkityn irbesartaanin oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen 80–85 % kiertävästä plasman radioaktiivisuudesta johtuu muuttumattomasta irbesartaanista. Irbesartaani metaboloituu maksan kautta glukuronikonjugaation ja oksidaation vaikutuksesta. Kiertävä päämetaboliitti on irbesartaaniglukuronidi (noin 6 %). *In vitro* -tutkimusten mukaan irbesartaanin oksidaatio tapahtuu ensisijaisesti sytokromi P450 -entsyymin, CYP2C9:n vaikutuksesta isoentsyymin CYP3A4 vaikutuksen ollessa hyvin vähäinen.

Eliminaatio

Irbesartaani ja sen metaboliitit eliminoituvat sekä sappi- että munuaisteitse. ^{14}C -merkityn irbesartaanin radioaktiivisuudesta joko oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen noin 20 % erittyy virtsaan ja loput ulosteeseen. Alle 2 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana. Hydroklooritiatsidi ei metaboloitua vaan eliminoituu nopeasti munuaisten kautta. Vähintään 61 % suun kautta annettua annoksesta eliminoituu muuttumattomana 24 tunnin kuluessa. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan, mutta ei veriaivoestettä, ja se erittyy äidinmaitoon.

Munuaisten vajaatoiminta

Irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkitsevästi munuaisten vajaatoiminta- ja hemodialyysipotilailla. Irbesartaani ei poistu hemodialyysissä. Potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on < 20 ml/min, hydroklooritiatsidin eliminaation puoliintumisajan ilmoitettiin kohonneen 21 tuntiin.

Maksan vajaatoiminta

Irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkitsevästi lievässä tai keskivaikeassa kirroosissa. Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Irbesartaani/hydroklooritiatsidi

Irbesartaanin/hydroklooritiatsidin yhdistelmän potentiaalista toksisuutta oraalisen annon jälkeen arvioitiin rotilla ja makakeilla suoritetuissa 6 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa. Toksikologisilla löydöksillä ei havaittu olevan merkitystä terapeuttiseen käyttöön ihmisillä. Seuraavia muutoksia, joita havaittiin irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää saavilla rotilla ja makakeilla annoksilla 10/10 ja 90/90 mg/kg/vrk, todettiin esiintyneen myös toisella näistä kahdesta lääkkeestä yksinään ja/tai aiheutuneen verenpaineen laskusta (merkitseviä toksikologisia interaktioita ei havaittu):

- munuaismuutokset, lievä seerumin urean ja kreatiniinin nousu ja jukstaglomerulaaristen solujen hyperplasia/hypertrofia. Nämä ovat suoria seurauksia irbesartaanin interaktioista reniiniangiotensiinijärjestelmän kanssa;
- lieviä punasoluparametrien laskuja (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti);
- mahan limakalvon värimuutoksia, haavoja ja mahan limakalvon fokaalista nekroosia havaittiin muutamilla rotilla 6 kuukauden toksisuustutkimuksissa, joissa irbesartaaniannos oli 90 mg/kg/vrk, hydroklooritiatsidiannos 90 mg/kg/vrk ja irbesartaani/hydroklooritiatsidiannos 10/10 mg/kg/vrk. Näitä leesioita ei havaittu makakeilla;
- seerumin kaliumin hydroklooritiatsidista johtuva lasku ja sen osittainen estyminen, kun hydroklooritiatsidi annettiin yhdessä irbesartaanin kanssa.

Suurin osa yllämainituista vaikutuksista näyttää johtuvan irbesartaanin farmakologisesta toiminnasta (estää angiotensiini II:n inhihoivan vaikutuksen reniinin vapautumiseen ja stimuloi samalla reniiniä tuottavia soluja) ja esiintyvän myös ACE:n estäjillä. Näillä löydöksillä ei näytä olevan merkitystä käytettäessä irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää terapeuttisina annoksina ihmisillä.

Teratogeenisiä vaikutuksia ei tavattu rotilla, jotka saivat irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää emolle toksisina annoksina. Irbesartaanin/hydroklooritiatsidin yhdistelmän vaikutuksia fertilitettiin ei ole tutkittu eläinkokeissa, koska ei ole viitteitä eläinten tai ihmisten fertilitettiin kohdistuvasta haittavaikutuksesta irbesartaanilla eikä hydroklooritiatsidilla yksinään. Toinen angiotensiini II-reseptorin salpaaja vaikutti kuitenkin eläinkokeissa fertilitetiiparametreihin yksinään annettuna. Näitä vaikutuksia havaittiin myös tämän muun angiotensiini II-reseptorin salpaajan alhaisilla annoksilla, kun se annettiin hydroklooritiatsidikombinaationa.

Osoitusta irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän mutageenisuudesta tai klastogeenisuudesta ei ollut. Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin karsinogeenisuutta yhdistelmänä ei ole tutkittu eläinkokeissa.

Irbesartaani

Irbesartaanin epänormaalista systeemisestä tai kohde-elintoksisuudesta ei ole viitteitä käytettäessä kliinisesti relevantteja annoksia. Ei-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa korkeat irbesartaaniannokset (≥ 250 mg/kg/vrk rotilla ja ≥ 100 mg/kg/vrk makakeilla) aiheuttivat punasoluja koskevien parametrien vähenemistä (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Erittäin korkeat irbesartaaniannokset

(≥ 500 mg/kg/vrk) aiheuttivat degeneratiivisia muutoksia (kuten interstitiaalinen nefriitti, tubulusdistensio, basofiiliset tubulukset, urean ja kreatiniinin pitoisuuden kohoaminen plasmassa) rottien ja makakien munuaisissa. Näiden muutosten katsotaan aiheutuneen lääkkeen hypotensiivisistä vaikutuksista, jotka vähensivät munuaisperfuusiota. Irbesartaani aiheutti edelleen jukstaglomerulaarisolujen hyperplasiaa/hypertrofiaa (rotilla ≥ 90 mg/kg/vrk, makakeilla ≥ 10 mg/kg/vrk). Kaikkien näiden muutosten todettiin aiheutuneen irbesartaanin farmakologisesta vaikutuksesta. Käytettäessä irbesartaania ihmisillä terapeuttisina annoksina munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hyperplasialla/hypertrofiolla ei näytä olevan merkitystä.

Mutageenisuudesta, klastogeenisuudesta tai karsinogeenisuudesta ei ole viitteitä.

Edes sellaiset suun kautta annetut annokset, jotka aiheuttivat jonkinasteista parentaalista toksisuutta (50–650 mg/kg/vrk), myös kuolleisuutta suurimmalla annoksella, eivät vaikuttaneet naaras- ja koirasrottien hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn merkitsevästi. Merkitsevää vaikutusta keltarauhasen, implantoituneiden sikiöiden tai elävien sikiöiden lukumäärään ei todettu. Irbesartaani ei vaikuttanut jälkeläisten eloonjäämiseen, kehitykseen eikä lisääntymiseen. Radioaktiivisesti merkittyä irbesartaania todettiin eläintutkimuksissa rotan ja kaniinin sikiöissä. Irbesartaani erittyy imettävien rottien maitoon.

Irbesartaanilla tehdyissä eläintutkimuksissa havaittiin ohimeneviä toksisia vaikutuksia (lisääntynyt munuaisaltaan kavitaatio, hydroureter tai subkutaaninen edeema), rotan sikiöön. Tätä ei esiintynyt enää syntymän jälkeen. Kaniineilla havaittiin keskenmenoita tai aikaisempaa resorptiota annoksilla, jotka aiheuttivat merkitsevästi maternaalista toksisuutta mortaliteetti mukaan lukien. Teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu rotalla eikä kaniinilla.

Hydroklooritiatsidi

Vaikka yksiselitteistä näyttöä genotoksisista tai karsinogeenisistä vaikutuksista havaittiin eräissä kokeellisissa malleissa, laaja kokemus hydroklooritiatsidin käytöstä ihmisellä ei ole osoittanut yhteyttä sen käytön ja kasvainten lisääntymisen välillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Povidoni
Esigelatinoitu tärkkelys (maissi)
Poloksameeri 188
Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti

Tablettivahvuuden 150 mg/12,5 mg ja 300 mg/12,5 mg kalvopäällyste:

Hypromelloosi
Titaanidioksidi
Polyetyleeniglykoli 6000 (makrogoli)
Polyetyleeniglykoli 400 (makrogoli)
Rautaoksidi, punainen
Rautaoksidi, keltainen
Rautaoksidi, musta

Tablettivahvuuden 300 mg/25 mg kalvopäällyste:

Hypromelloosi

Titaanidioksidi
Polyetyleeniglykoli 6000 (makrogoli)
Polyetyleeniglykoli 400 (makrogoli)
Rautaoksidi, punainen
Indigotiini (indigokarmiinalumiinilakka FD&C blue #2)
Rautaoksidi, musta

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Valkoiset läpikuultamattomat PVC/PVdC – alumiiniläpipainopakkaukset: Säilytä alle 30°C.
Alumiini-alumiiniläpipainopakkaukset: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoiset läpikuultamattomat PVC-PVdC – alumiiniläpipainopakkaukset tai alumiini-alumiiniläpipainopakkaukset. Pakkauskoot 7, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia ei perforoiduissa läpipainopakkauksissa.

Pakkauskoko 50x1 kalvopäällystettyä tablettia kerta-annos läpipainopakkauksissa.
Pakkauskoko 28 kalvopäällystettyä tablettia ei perforoiduissa kalenteriläpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste ja jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/09/583/001-024
EU/1/09/583/073
EU/1/09/583/076

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/09/583/025-048
EU/1/09/583/074
EU/1/09/583/077

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/09/583/049-072
EU/1/09/583/075
EU/1/09/583/078

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. marraskuuta 2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11. marraskuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Teva Operations Poland Sp.z.o.o
ul. Mogilska 80
31-546 Krakova
Puola

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13.
Debrecen H-4042
Unkari

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne
East Sussex
BN22 9AG
Iso-Britannia

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

Lääkevalmisteiden painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Myyntiluvan ehdot	Määräaika
Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että sen lääkevalmisteissa käytettävien lääkeaineiden valmistusprosessit käydään läpi N-nitrosamiinien muodostumisen mahdollisen riskin osalta, ja muutetaan tarvittaessa, jotta nitrosamiinikontaminaation muodostuminen on mahdollisimman vähäistä.	Kahden vuoden kuluessa komission päätöksestä
N-nitrosodimetyyliamiinin (NDMA) ja N-nitrosodietyyliamiinin (NDEA) osalta myyntiluvan haltijan on otettava käyttöön seuraavat lääkeainetta koskevat spesifikaatiot: Kahden vuoden siirtymäajan jälkeen NDMA:lle ja NDEA:lle on otettava käyttöön raja-arvo, joka on enintään 0,03 ppm.	Kahden vuoden kuluessa komission päätöksestä

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
irbesartan./hydrochlorothiazid.

2. VAIKUTTAVAT AINEET

1 kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

7 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
15 kalvopäällysteistä tablettia
20 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia
50 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Valkoiset läpikuultamattomat PVC/PVdC – alumiiniläpipainopakkaukset: Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/583/001-024
EU/1/09/583/073
EU/1/09/583/076

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 150 mg/12,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 150 mg/12,5 mg tabl.
irbesartan./hydrochlorothiazid.

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

KALENTERILÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 150 mg/12,5 mg tabl.
irbesartan./hydrochlorothiazid.

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai Tiistai Keskiviikko Torstai Perjantai Lauantai Sunnuntai

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
irbesartan./hydrochlorothiazid.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

7 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
15 kalvopäällysteistä tablettia
20 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia
50 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Valkoiset läpikuultamattomat PVC/PVdC – alumiiniläpipainopakkaukset: Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/09/583/025-048
EU/1/09/583/074
EU/1/09/583/077

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/12,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/12,5 mg tabl.
irbesartan./hydrochlorothiazid.

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/12,5 mg tabl.
irbesartan./hydrochlorothiazid.

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai Tiistai Keskiviikko Torstai Perjantai Lauantai sunnuntai

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit
irbesartan./hydrochlorothiazid.

2. VAIKUTTAVAT AINEET

1 kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg irbesartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

7 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
15 kalvopäällysteistä tablettia
20 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia
50 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Valkoiset läpikuultamattomat PVC/PVdC – alumiiniläpipainopakkaukset: Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/09/583/049-072
EU/1/09/583/075
EU/1/09/583/078

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/25 mg tabl.
irbesartan./hydrochlorothiazid.

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/25 mg tabl.
irbesartan./hydrochlorothiazid.

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai Tiistai Keskiviikko Torstai Perjantai Lauantai Sunnuntai

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit irbesartaani/hydroklooritiatsidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa
3. Miten Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Irbesartan/Hydrochlorothiazide on ja mihin sitä käytetään

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva on kahden vaikuttavan aineen, irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin, yhdistelmävalmiste. Irbesartaani kuuluu angiotensiini II -reseptorin salpaajiin. Angiotensiini II on elimistön oma aine, joka verisuonten reseptoreihin sitoutuessaan aiheuttaa verisuonten supistuksen. Tällöin verenpaine kohoaa. Irbesartaani estää angiotensiini II:n sitoutumisen näihin reseptoreihin, jolloin verisuonet laajenevat ja verenpaine alenee. Hydroklooritiatsidi kuuluu lääkeaineisiin (tiatsididiureetteihin), jotka lisäävät virtsaneritystä ja saavat siten aikaan verenpaineen laskun.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan kaksi vaikuttavaa ainetta yhdessä alentavat verenpainetta enemmän kuin kumpikaan yksinään.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva on tarkoitettu korkean verenpaineen hoitoon silloin, kun verenpaine ei pysy riittävästi hallinnassa pelkällä irbesartaani- tai hydroklooritiatsidihoidolla.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa

Älä ota Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa

- jos olet allerginen irbesartaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen hydroklooritiatsidille tai muille sulfonamidiryhmän lääkkeille
- jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana. (Alkuraskauden aikana on parempi välttää Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan käyttämistä, ks. kohta *Raskaus ja imetys*).
- jos sinulla on vaikea maksa- tai munuaisvaiva
- jos sinulla on virtsaneritysongelmia
- jos lääkäri on määrittänyt, että sinulla on pysyvästi korkea veren kalsiumpitoisuus tai alhainen veren kaliumpitoisuus
- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- jos sinulla esiintyy voimakasta oksentelua tai ripulia
- jos sinulla on munuaisvaivoja tai munuaissiirränäinen
- jos sinulla on sydänvaivoja
- jos sinulla on maksavaivoja
- jos sinulla on diabetes
- jos sinulla on punahukka (tunnetaan myös nimellä lupus erythematosus, LED tai SLE)
- jos sinulla on primäärinen aldosteronismi (sairaustila, jossa aldosteronihormonia erittyy liikaa ja natriumia imeytyy takaisin elimistöön, mikä vuorostaan kohottaa verenpainetta)
- jos otat mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:
 - ACE:n estäjä (esimerkiksi enalapriili, lisinopriili, ramipriili), erityisesti, jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia
 - aliskireeni.
- jos sinulla on ollut ihosyöpä tai jos sinulle kehittyy yllättävä ihomuutos hoidon aikana. Hydroklooritiatsidilla annettava hoito, etenkin sen pitkäaikainen käyttö suurilla annoksilla, saattaa suurentaa tiettytyyppisten iho- ja huulisyöpien (ei-melanoomatyypinen ihosyöpä) riskiä. Suojaa ihosi auringonvalolta ja UV-säteiltä, kun käytät Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa.

Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti.

Katso myös kohdassa " Älä ota Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa" olevat tiedot.

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana (tai saatat tulla raskaaksi).

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää, jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään tässä vaiheessa (ks. kohta *Raskaus ja imetys*).

Kerro lääkärille myös:

- jos sinulla on vähäsuolainen ruokavalio
- jos sinulla esiintyy epänormaalia janon tunnetta, suun kuivumista, yleistä heikkouden tunnetta, uneliaisuutta, lihaskipua tai suonenvetoja, pahoinvointia, oksentelua tai epänormaalin nopea sydämen syke, jotka saattavat olla oireita hydroklooritiatsidin (Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan sisältämä lääke) liian voimakkaasta vaikutuksesta
- jos huomaat lisääntyneen herkistymisen auringonvalolle, jonka oireena (kuten punoitus, kutina, turvotus, rakkulat) havaitset, että palat auringossa nopeammin kuin normaalisti
- jos olet menossa leikkaukseen (kirurgiseen toimenpiteeseen) tai sinut aiotaan nukuttaa.
- jos sinulla ilmenee Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva -hoidon aikana näkökyvyn muutoksia tai kipua yhdessä silmässä tai molemmissa silmissä. Nämä oireet voivat viitata glaukooman kehittymiseen eli silmänpaineen nousuun.

Tämän valmisteeseen sisältämä hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa dopingtestissä positiivisen tuloksen.

Lapset ja nuoret

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa ei saa antaa lapsille tai nuorille (alle 18-vuotiaille). Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos lapsi nielee tabletteja.

Muut lääkevalmisteet ja Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva

Ilmoita lääkärillesi tai apteekkikhenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Lääkärisi on ehkä muutettava annostustasi ja/tai ryhdyttävä muihin varotoimenpiteisiin.

Jos otat ACE:n estäjää tai aliskireeniä (katso myös tiedot kohdista "Älä ota Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa" ja "Varoitukset ja varotoimet").

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan sisältämä hydroklooritiatsidi voi vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon. Litiumia sisältäviä valmisteita ei tule käyttää Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan kanssa ilman tarkkaa lääkärin valvontaa.

Veriarvojen seuranta voi olla tarpeen, jos käytät

- kalsiumlisiä
- kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita
- kaliumia säästäviä lääkkeitä tai muita diureetteja (nesteenoistolääkkeitä)
- eräitä ulostuslääkkeitä
- kihtilääkkeitä
- D-vitamiinia hoidollisena lisänä
- rytmihäiriölääkkeitä
- diabeteslääkkeitä (suun kautta otettavia tabletteja tai insuliinia).
- karbamatsepiinia (epilepsialääke).

Lääkärille on tärkeää tietää, jos käytät muita verenpainetta alentavia valmisteita, steroideja, syöpälääkkeitä, kipulääkkeitä, tulehduskipulääkkeitä tai kolestyramiinia ja kolestipoliresiinejä veren kolesterolipitoisuuden pienentämiseksi.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva alkoholin kanssa

Jos käytät alkoholia tämän lääkkeen kanssa, huimauksen tunne voi suurentua seisomaan noustessa, erityisesti noustessa seisomaan istumasta johtuen Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan sisältämästä hydroklooritiatsidista.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Raskaus

Kerro lääkäriin, jos arvelet olevasi raskaana (tai saatat tulla raskaaksi). Lääkäri tavallisesti neuvoo sinua lopettamaan Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan käyttämisen ennen kuin tulet raskaaksi tai välittömästi kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo sinua käyttämään jotain muuta lääkettä Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan asemesta. Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa, ja sitä ei saa käyttää, jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään raskauden kolmannen kuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkäriin jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa ei suositella imettävälle äideille. Lääkäri voi valita sinulle toisen lääkityksen, jos haluat imettää, erityisesti silloin, kun lapsesi on vastasyntynyt tai syntyi keskosena.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Huimausta tai väsymystä saattaa kuitenkin satunnaisesti esiintyä verenpainetaudin hoidon aikana. Jos sinulla on tällaisia tuntemuksia, keskustele lääkärin kanssa ennen autolla ajoa tai koneiden käyttöä.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annostus

Suosittelut Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva -annos on yksi tai kaksi tablettia päivässä. Lääkäri määrää yleensä Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva -tabletteja, mikäli aikaisempi verenpaineesi hoitoon määrätty lääke ei ole laskenut verenpainetta riittävän tehokkaasti. Lääkäri neuvoo, miten aiemmasta hoidosta siirrytään Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva -hoitoon.

Lääkkeen ottaminen

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva otetaan suun kautta. Niele tabletit riittävän nestemäärän kanssa (esim. lasillinen vettä). Voit ottaa Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva -annoksen ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa. Pyri ottamaan päivittäinen annos suurin piirtein samaan aikaan päivästä. On tärkeää, että jatkat Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan ottamista kunnes lääkäri toisin määrää.

Suurin verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan yleensä 6–8 viikon kuluttua hoidon alkamisesta.

Jos otat enemmän Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa kuin sinun pitäisi

Jos otat lääkettä vahingossa yliannoksen, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat ottaa Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa

Jos unohdat ottaa lääkkeen, ota seuraava päiväänsä normaalisti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseen unohtamasi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkut näistä vaikutuksista voivat olla vakavia ja vaatia lääketieteellistä hoitoa.

Allergisia ihoreaktioita (ihottumaa, nokkosihottumaa) sekä kasvojen, huulten ja/tai kielen paikallista turvotusta on havaittu harvoin irbesartaania saaneilla potilailla. **Jos saat jonkin näistä oireista tai jos sinulla on hengenhädistystä**, keskeytä Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan käyttö ja hakeudu välittömästi lääkäriin.

Kliinisissä tutkimuksissa Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevalla hoidetuilla potilailla esiintyneitä haittavaikutuksia olivat:

Yleiset haittavaikutukset (alle 1 potilaalla kymmenestä):

- pahoinvointi/oksentelu
- virtsaamishäiriöt
- väsymys
- huimaus (myös noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta)
- verikokeet saattavat osoittaa lihasten ja sydämen toimintaa mittaavan entsyymiarvon nousua (kreatiiniini) tai munuaisten toimintaa mittaavien aineiden arvojen nousua (veren ureatyppi, kreatiniini).

Jos jokin näistä haittavaikutuksista aiheuttaa sinulle ongelmia, keskustele lääkärin kanssa.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (alle 1 potilaalla sadasta):

- ripuli
- alhainen verenpaine
- pyörtyily
- sydämen sykkeen nopeutuminen

- kasvojen ja kaulan punoitus
- turvotus
- seksuaalitoimintojen häiriöt
- verikokeet saattavat osoittaa veren kalium- ja natriumarvojen laskua.

Jos jokin näistä häirtavaikutuksista aiheuttaa sinulle ongelmia, keskustele lääkäriin kanssa.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu joitakin häirtavaikutuksia. Häirtavaikutukset, joiden esiintymistiheyttä ei tunneta, ovat: päänsärky, korvien soiminen, yskä, makuaistin häiriöt, ruuansulatushäiriöt, lihas- ja nivelkipu, maksan toimintahäiriöt ja munuaisten toiminnan heikkeneminen, veren kaliumarvon nousu ja allergisia ihoreaktioita, kuten ihottuma, nokkosihottuma, kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turvotusta. Lisäksi melko harvinaisena häirtavaikutuksena on ilmoitettu keltaisuutta (ihon ja/tai silmänvalkuaisten kellertymistä).

Kuten muillakin yhdistelmä lääkkeillä kumpaankaan yksittäiseen vaikuttavaan aineeseen liittyviä häirtavaikutuksia ei voi sulkea pois.

Pelkkää irbesartaania saaneilla potilailla todetut häirtavaikutukset:

Edellä lueteltujen häirtavaikutusten lisäksi myös rintakipua, vaikeita allergisia reaktioita (anafylaktista sokkia) ja verihiutaleiden määrän laskua (veren hyytymisessä olennaisia verisoluja) on ilmoitettu.

Pelkkää hydroklooritiatsidia saaneilla potilailla todetut häirtavaikutukset:

Ruokahalun menetys, mahan ärsytys, vatsan krampit, ummetus, keltatauti, joka ilmenee ihon ja/tai silmien valkuaisten keltaisuutena; haimatulehdus, jolle on ominaista vaikea ylävatsakipu, johon usein liittyy pahoinvointia ja oksentelua; unihäiriöt, masennus, epätarkka näkö, valkosolujen puute, mikä voi aiheuttaa toistuvia tulehduksia ja kuumetta; verihiutaleiden määrän lasku (välttämättömiä veren hyytymiselle), punasolujen määrän lasku (anemia, jolle on ominaista väsymys, päänsärky, hengästyminen liikkueissa, huimaus ja kalpeus; munuaissairaus; keuhkovaivat mukaan lukien keuhkokuume ja nesteen kerääntyminen keuhkoihin; lisääntynyt ihon herkistyminen auringonvalolle; verisuonten tulehdus; ihosairaus, jolle on ominaista koko kehon ihon kuoriutuminen; ihon lupus erythematosus, joka todetaan ihottumasta kasvoissa, kaulassa ja päänahassa; allergiset reaktiot; heikkous ja lihaskrampit; muuttunut sydämen syke; verenpaineen lasku kehon asennon muutoksen jälkeen; sylkirauhasten turvotus; veren korkea sokeritaso; sokeria virtsassa; veren joidenkin rasvojen määrän nousu; veren korkea virtsahapon määrä, mikä voi aiheuttaa kihtiä.

Yleisyys ”tuntematon”: Iho- ja huulisyöpä (ei-melanoomatyypinen ihosyöpä)

Tiedetään, että hydroklooritiatsidin häirtavaikutukset saattavat lisääntyä annoksen suurentueissa.

Häirtavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset häirtavaikutuksia, kerro niistä lääkäriin tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia häirtavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa häirtavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla häirtavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääketä ulkopakkauksessa tai foliossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Valkoisein läpinäkymättömiin PCV-PCdC-alumiiniläpipainopakkauksiin pakatut

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva -tabletit: Säilytä alle 30 °C.

Alumiini-alumiiniläpipainopakkauksiin pakatut Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva -tabletit: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat irbesartaani ja hydroklooritiatsidi.
Yksi Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.
- Muut aineet ovat:
Tabletin ydin: povidoni, esigelatinoitu tärkkelys (maissi), poloksameeri 188, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, kolloidinen vedetön piidioksidi ja magnesiumstearaatti.
Tablettivahvuuden 150 mg/12,5 mg kalvopäällyste: hypromelloosi, titaanidioksidi, polyetyleeniglykoli 6000 (makrogoli), polyetyleeniglykoli 400 (makrogoli), punainen rautaoksidi, keltainen rautaoksidi ja musta rautaoksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat hennon vaaleanpunaisia tai vaaleanpunaisia, kalvopäällysteisiä, kapselinmuotoisia tabletteja. Tabletin toiselle puolelle on painettu numero ”93” ja vastakkaiselle puolelle on painettu numero ”7238”.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa on saatavana pakkauskokoina 7, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ja 100 kalvopäällysteistä tablettiaei perforoiduissa läpipainopakkauksissa; pakkauskoko 50x1 kalvopäällystettyä tablettia kerta-annos läpipainopakkauksissa ja pakkauskoko 28 kalvopäällystettyä tablettia ei perforoiduissa kalenteriläpipainopakkauksissa.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

Valmistajat

Teva Operations Poland Sp.z.o.o
ul. Mogilska 80
31-546 Krakova
Puola

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Unkari

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG, Iso-Britannia

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

АКТАВИС ЕАД
Тел: +359 24899582

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 2107279099

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51321740

Ísland

ratiopharm Oy
Finnland
Puh/Tel: +358 201805900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Lietuva

UAB Sicor Biotech
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 2107279099

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā

Tel: +371 67323666

United Kingdom

Teva UK Limited

Tel: +44 1977628500

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta

<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit irbesartaani/hydroklooritiatsidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa
3. Miten Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva on ja mihin sitä käytetään

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva on kahden vaikuttavan aineen, irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin, yhdistelmävalmiste. Irbesartaani kuuluu angiotensiini II -reseptorin salpaajiin. Angiotensiini II on elimistön oma aine, joka verisuonten reseptoreihin sitoutuessaan aiheuttaa verisuonten supistuksen. Tällöin verenpaine kohoaa. Irbesartaani estää angiotensiini II:n sitoutumisen näihin reseptoreihin, jolloin verisuonet laajenevat ja verenpaine alenee. Hydroklooritiatsidi kuuluu lääkeaineisiin (tiatsididiureetteihin), jotka lisäävät virtsaneritystä ja saavat siten aikaan verenpaineen laskun.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan kaksi vaikuttavaa ainetta yhdessä alentavat verenpainetta enemmän kuin kumpikaan yksinään.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva on tarkoitettu korkean verenpaineen hoitoon silloin, kun verenpaine ei pysy riittävästi hallinnassa pelkällä irbesartaani- tai hydroklooritiatsidihoidolla.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa

Älä ota Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa

- jos olet allerginen irbesartaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen hydroklooritiatsidille tai muille sulfonamidiryhmän lääkkeille
- jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana. (Alkuraskauden aikana on parempi välttää Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva -valmisteen käyttämistä, ks. kohta *Raskaus ja imetys*).
- jos sinulla on vaikea maksa- tai munuaisvaiva
- jos sinulla on virtsaneritysongelmia
- jos lääkäri on määrittänyt, että sinulla on pysyvästi korkea veren kalsiumpitoisuus tai alhainen veren kaliumpitoisuus
- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- jos sinulla esiintyy voimakasta oksentelua tai ripulia
- jos sinulla on munuaisvaivoja tai munuaissiirränäinen
- jos sinulla on sydänvaivoja
- jos sinulla on maksavaivoja
- jos sinulla on diabetes
- jos sinulla on punahukka (tunnetaan myös nimellä lupus erythematosus, LED tai SLE)
- jos sinulla on primäärinen aldosteronismi (sairaustila, jossa aldosteronihormonia erittyy liikaa ja natriumia imeytyy takaisin elimistöön, mikä vuorostaan kohottaa verenpainetta)
- jos otat mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:
 - ACE:n estäjä (esimerkiksi enalapriili, lisinopriili, ramipriili), erityisesti, jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia
 - aliskireeni.
- jos sinulla on ollut ihosyöpä tai jos sinulle kehittyy yllättävä ihomuutos hoidon aikana. Hydroklooritiatsidilla annettava hoito, etenkin sen pitkäaikainen käyttö suurilla annoksilla, saattaa suurentaa tiettyntyyppisten iho- ja huulisyöpien (ei-melanoomatyypinen ihosyöpä) riskiä. Suojaa ihosi auringonvalolta ja UV-säteiltä, kun käytät Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa.

Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti.

Katso myös kohdassa " Älä ota Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa" olevat tiedot.

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana (tai saatat tulla raskaaksi).

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää, jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään tässä vaiheessa (ks. kohta *Raskaus ja imetys*).

Kerro lääkärille myös:

- jos sinulla on vähäsuolainen ruokavalio
- jos sinulla esiintyy epänormaalia janon tunnetta, suun kuivumista, yleistä heikkouden tunnetta, uneliaisuutta, lihaskipua tai suonenvetoja, pahoinvointia, oksentelua tai epänormaalin nopea sydämen syke, jotka saattavat olla oireita hydroklooritiatsidin (Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan sisältämä lääke) liian voimakkaasta vaikutuksesta
- jos huomaat lisääntyneen herkistymisen auringonvalolle, jonka oireena (kuten punoitus, kutina, turvotus, rakkulat) havaitset, että palat auringossa nopeammin kuin normaalisti
- jos olet menossa leikkaukseen (kirurgiseen toimenpiteeseen) tai sinut aiotaan nukuttaa.
- jos sinulla ilmenee Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva -hoidon aikana näkökyvyn muutoksia tai kipua yhdessä silmässä tai molemmissa silmissä. Nämä oireet voivat viitata glaukooman kehittymiseen eli silmänpaineen nousuun.

Tämän valmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa dopingtestissä positiivisen tuloksen.

Lapset ja nuoret

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa ei saa antaa lapsille tai nuorille (alle 18-vuotiaille). Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos lapsi nielee tabletteja.

Muut lääkevalmisteet ja Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Lääkärisi on ehkä muutettava annostustasi ja/tai ryhdyttävä muihin varotoimenpiteisiin.

Jos otat ACE:n estäjää tai aliskireeniä (katso myös tiedot kohdista "Älä ota Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa" ja "Varoitukset ja varotoimet").

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan sisältämä hydroklooritiatsidi voi vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon. Litiumia sisältäviä valmisteita ei tule käyttää Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan kanssa ilman tarkkaa lääkärin valvontaa.

Veriarvojen seuranta voi olla tarpeen, jos käytät:

- kalsiumlisiä
- kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita
- kaliumia säästäviä lääkkeitä tai muita diureetteja (nesteenoistolääkkeitä)
- eräitä ulostuslääkkeitä
- kihtilääkkeitä
- D-vitamiinia hoidollisena lisänä
- rytmihäiriölääkkeitä
- diabeteslääkkeitä (suun kautta otettavia tabletteja tai insuliinia).
- karbamatsepiinia (epilepsialääke).

Lääkärille on tärkeää tietää, jos käytät muita verenpainetta alentavia valmisteita, steroideja, syöpälääkkeitä, kipulääkkeitä, tulehduskipulääkkeitä tai kolestyramiinia ja kolestipoliresiinejä veren kolesterolipitoisuuden pienentämiseksi.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva alkoholin kanssa

Jos käytät alkoholia tämän lääkkeen kanssa, huimauksen tunne voi suurentua seisomaan noustessa, erityisesti noustessa seisomaan istumasta johtuen Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan sisältämästä hydroklooritiatsidista.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Raskaus

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana (tai saatat tulla raskaaksi). Lääkäri tavallisesti neuvoo sinua lopettamaan Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan käyttämisen ennen kuin tulet raskaaksi tai välittömästi kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo sinua käyttämään jotain muuta lääkettä Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan asemesta. Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään raskauden kolmannen kuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärille jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa ei suositella imettäville äideille. Lääkäri voi valita sinulle toisen lääkityksen, jos haluat imettää, erityisesti silloin, kun lapsesi on vastasyntynyt tai syntyi keskosena.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Huimausta tai väsymystä saattaa kuitenkin satunnaisesti esiintyä verenpainetaudin hoidon aikana. Jos sinulla on tällaisia tuntemuksia, keskustele lääkärin kanssa ennen autolla-ajoa tai koneiden käyttöä.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annostus

Suosittelun Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva -annos on yksi tabletti päivässä. Lääkäri määrää yleensä Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa, mikäli aikaisempi verenpaineesi hoitoon määrätty lääke ei ole laskenut verenpainetta riittävän tehokkaasti. Lääkäri neuvoo, miten aiemmasta hoidosta siirrytään Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva -hoitoon.

Lääkkeen ottaminen

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva otetaan suun kautta. Niele tabletit riittävän nestemäärän kanssa (esim. lasillinen vettä). Voit ottaa Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva -annoksen ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa. Pyri ottamaan päivittäinen annos suurin piirtein samaan aikaan päivästä. On tärkeää, että jatkat Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan ottamista kunnes lääkäri toisin määrää.

Suurin verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan yleensä 6–8 viikon kuluttua hoidon alkamisesta.

Jos otat enemmän Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa kuin sinun pitäisi

Jos otat lääkettä vahingossa yliannoksen, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat ottaa Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa

Jos unohdat ottaa lääkkeen, ota seuraava päiväannos normaalisti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voivat aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkut näistä vaikutuksista voivat olla vakavia ja vaatia lääketieteellistä hoitoa.

Allergisia ihoreaktioita (ihottumaa, nokkosihottumaa) sekä kasvojen, huulten ja/tai kielen paikallista turvotusta on havaittu harvoin irbesartaania saaneilla potilailla. **Jos saat jonkin näistä oireista tai jos sinulla on hengenhädistystä**, keskeytä Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan käyttö ja hakeudu välittömästi lääkäriin.

Kliinisissä tutkimuksissa Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevalla hoidetuilla potilailla esiintyneitä haittavaikutuksia olivat:

Yleiset haittavaikutukset (alle 1 potilaalla kymmenestä):

- pahoinvointi/oksentelu
- virtsaamishäiriöt
- väsymys
- huimaus (myös noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta)
- verikokeet saattavat osoittaa lihasten ja sydämen toimintaa mittaavan entsyymi-arvon nousua (kreatiini-kinaasi) tai munuaisten toimintaa mittaavien aineiden arvojen nousua (veren ureatyppi, kreatiniini).

Jos jokin näistä haittavaikutuksista aiheuttaa sinulle ongelmia, keskustele lääkärin kanssa.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (alle 1 potilaalla sadasta):

- ripuli
- alhainen verenpaine
- pyörtyily
- sydämen sykkeen nopeutuminen
- kasvojen ja kaulan punoitus
- turvotus
- seksuaalitoimintojen häiriöt

- verikokeet saattavat osoittaa veren kalium- ja natriumarvojen laskua.

Jos jokin näistä haittavaikutuksista aiheuttaa sinulle ongelmia, keskustele lääkärin kanssa.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu joitakin haittavaikutuksia. Haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheyttä ei tunneta, ovat: päänsärky, korvien soiminen, yskä, makuaistin häiriöt, ruuansulatushäiriöt, lihas- ja nivelkipu, maksan toimintahäiriöt ja munuaisten toiminnan heikkeneminen, veren kaliumarvon nousu ja allergisia ihoreaktioita, kuten ihottuma, nokkosihottuma, kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turvotusta. Lisäksi melko harvinaisena haittavaikutuksena on ilmoitettu keltaisuutta (ihon ja/tai silmänvalkuaisten kellertymistä).

Kuten muillakin yhdistelmä lääkkeillä kumpaankaan yksittäiseen vaikuttavaan aineeseen liittyviä haittavaikutuksia ei voi sulkea pois.

Pelkkää irbesartaania saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset:

Edellä lueteltujen haittavaikutusten lisäksi myös rintakipua, vaikeita allergisia reaktioita (anafylaktista sokkia) ja verihiutaleiden määrän laskua (veren hyytymisessä olennaisia verisoluja) on ilmoitettu.

Pelkkää hydroklooritiatsidia saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset:

Ruokahalun menetys, mahan ärsytys, vatsan krampit, ummetus, keltatauti, joka ilmenee ihon ja/tai silmien valkuaisten keltaisuutena; haimatulehdus, jolle on ominaista vaikea ylävatsakipu, johon usein liittyy pahoinvointia ja oksentelua; unihäiriöt, masennus, epätarkka näkö, valkosolujen puute, mikä voi aiheuttaa toistuvia tulehduksia ja kuumetta; verihiutaleiden määrän lasku (välttämättömiä veren hyytymiselle), punasolujen määrän lasku (anemia, jolle on ominaista väsymys, päänsäryt, hengästyminen liikkuesssa, huimaus ja kalpeus; munuaissairaus; keuhkovaivat mukaan lukien keuhkokuume ja nesteen kerääntyminen keuhkoihin; lisääntynyt ihon herkistyminen auringonvalolle; verisuonten tulehdus; ihosairaus, jolle on ominaista koko kehon ihon kuoriutuminen; ihon lupus erythematosus, joka todetaan ihottumasta kasvoissa, kaulassa ja päänahassa; allergiset reaktiot; heikkous ja lihaskrampit; muuttunut sydämen syke; verenpaineen lasku kehon asennon muutoksen jälkeen; sylkirauhasten turvotus; veren korkea sokeritaso; sokeria virtsassa; veren joidenkin rasvojen määrän nousu; veren korkea virtsahapon määrä, mikä voi aiheuttaa kihtiä. Yleisyys ”tuntematon”: Iho- ja huulisyöpä (ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä)

Tiedetään, että hydroklooritiatsidin haittavaikutukset saattavat lisääntyä annoksen suurentuessa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa tai foliossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Valkoiseiin läpinäkymättömiin PCV-PCdC - alumiiniläpipainopakkauksiin pakatut Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva -tabletit: Säilytä alle 30 °C.

Alumiini-alumiiniläpipainopakkauksiin pakatut Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva -tabletit: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat irbesartaani ja hydroklooritiatsidi.
Yksi Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.
- Muut aineet ovat:
Tabletin ydin: povidoni, esigelatinoitu tärkkelys (maissi), poloksameeri 188, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, kolloidinen vedetön piidioksidi ja magnesiumstearaatti.
Tablettivahvuuden 300 mg/12,5 mg kalvopäällyste: hypromelloosi, titaanidioksidi, polyetyleeniglykoli 6000 (makrogoli), polyetyleeniglykoli 400 (makrogoli), punainen rautaoksidi, keltainen rautaoksidi ja musta rautaoksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat hennon vaaleanpunaisia tai vaaleanpunaisia, kalvopäällysteisiä, kapselinmuotoisia tabletteja. Tabletin toiselle puolelle on painettu numero ”93” ja vastakkaiselle puolelle on painettu numero ”7239”.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa on saatavana pakkauskokoina 7, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia ei perforoiduissa läpipainopakkauksissa; pakkauskoko 50x1 kalvopäällystettyä tablettia kerta-annos läpipainopakkauksissa ja pakkauskoko 28 kalvopäällystettyä tablettia ei perforoiduissa kalenteriläpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

Valmistajat

Teva Operations Poland Sp.z.o.o
ul. Mogilska 80
31-546 Krakova
Puola

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Unkari

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG, Iso-Britannia

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

АКТАВИС ЕАД
Тел: +359 24899582

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 2107279099

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51321740

Ísland

ratiopharm Oy
Finnland
Puh/Tel: +358 201805900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Lietuva

UAB Sicor Biotech
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 2107279099

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā

Tel: +371 67323666

United Kingdom

Teva UK Limited

Tel: +44 1977628500

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta

<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit irbesartaani/hydroklooritiatsidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa
3. Miten Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva on ja mihin sitä käytetään

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva on kahden vaikuttavan aineen, irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin, yhdistelmävalmiste. Irbesartaani kuuluu angiotensiini II -reseptorin salpaajiin. Angiotensiini II on elimistön oma aine, joka verisuonten reseptoreihin sitoutuessaan aiheuttaa verisuonten supistuksen. Tällöin verenpaine kohoaa. Irbesartaani estää angiotensiini II:n sitoutumisen näihin reseptoreihin, jolloin verisuonet laajenevat ja verenpaine alenee. Hydroklooritiatsidi kuuluu lääkeaineisiin (tiatsididiureetteihin), jotka lisäävät virtsaneritystä ja saavat siten aikaan verenpaineen laskun.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan kaksi vaikuttavaa ainetta yhdessä alentavat verenpainetta enemmän kuin kumpikaan yksinään.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevat on tarkoitettu korkean verenpaineen hoitoon silloin, kun verenpaine ei pysy riittävästi hallinnassa pelkällä irbesartaani- tai hydroklooritiatsidihoidolla.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa

Älä ota Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa

- jos olet allerginen irbesartaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen hydroklooritiatsidille tai muille sulfonamidiryhmän lääkkeille
- jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana. (Alkuraskauden aikana on parempi välttää Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva -valmisteen käyttämistä, ks. kohta *Raskaus ja imetys*).
- jos sinulla on vaikea maksa- tai munuaisvaiva
- jos sinulla on virtsaneritysongelmia
- jos lääkäri on määrittänyt, että sinulla on pysyvästi korkea veren kalsiumpitoisuus tai alhainen veren kaliumpitoisuus
- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- jos sinulla esiintyy voimakasta oksentelua tai ripulia
- jos sinulla on munuaisvaivoja tai munuaissiirränäinen
- jos sinulla on sydänvaivoja
- jos sinulla on maksavaivoja
- jos sinulla on diabetes
- jos sinulla on punahukka (tunnetaan myös nimellä lupus erythematosus, LED tai SLE)
- jos sinulla on primäärinen aldosteronismi (sairaustila, jossa aldosteronihormonia erittyy liikaa ja natriumia imeytyy takaisin elimistöön, mikä vuorostaan kohottaa verenpainetta)
- jos otat mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:
 - ACE:n estäjä (esimerkiksi enalapriili, lisinopriili, ramipriili), erityisesti, jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia
 - aliskireeni.
- jos sinulla on ollut ihosyöpä tai jos sinulle kehittyy yllättävä ihomuutos hoidon aikana. Hydroklooritiatsidilla annettava hoito, etenkin sen pitkäaikainen käyttö suurilla annoksilla, saattaa suurentaa tiettyntyyppisten iho- ja huulisyöpien (ei-melanoomatyypinen ihosyöpä) riskiä. Suojaa ihosi auringonvalolta ja UV-säteiltä, kun käytät Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa.

Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti.

Katso myös kohdassa " Älä ota Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa" olevat tiedot.

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana (tai saatat tulla raskaaksi).

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää, jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään tässä vaiheessa (ks. kohta *Raskaus ja imetys*).

Kerro lääkärille myös:

- jos sinulla on vähäsuolainen ruokavalio
- jos sinulla esiintyy epänormaalia janon tunnetta, suun kuivumista, yleistä heikkouden tunnetta, uneliaisuutta, lihaskipua tai suonenvetoja, pahoinvointia, oksentelua tai epänormaalin nopea sydämen syke, jotka saattavat olla oireita hydroklooritiatsidin (Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan sisältämä lääke) liian voimakkaasta vaikutuksesta
- jos huomaat lisääntyneen herkistymisen auringonvalolle, jonka oireena (kuten punoitus, kutina, turvotus, rakkulat) havaitset, että palat auringossa nopeammin kuin normaalisti
- jos olet menossa leikkaukseen (kirurgiseen toimenpiteeseen) tai sinut aiotaan nukuttaa.
- jos sinulla ilmenee Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva -hoidon aikana näkökyvyn muutoksia tai kipua yhdessä silmässä tai molemmissa silmissä. Nämä oireet voivat viitata glaukooman kehittymiseen eli silmänpaineen nousuun.

Tämän valmisteeseen sisältämä hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa dopingtestissä positiivisen tuloksen.

Lapset ja nuoret

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa ei saa antaa lapsille tai nuorille (alle 18-vuotiaille). Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos lapsi nielee tabletteja.

Muut lääkevalmisteet ja Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Lääkärisi on ehkä muutettava annostustasi ja/tai ryhdyttävä muihin varotoimenpiteisiin.

Jos otat ACE:n estäjää tai aliskireeniä (katso myös tiedot kohdista "Älä ota Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa" ja "Varoitukset ja varotoimet").

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan sisältämä hydroklooritiatsidi voi vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon. Litiumia sisältäviä valmisteita ei tule käyttää Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan kanssa ilman tarkkaa lääkärin valvontaa.

Veriarvojen seuranta voi olla tarpeen, jos käytät

- kalsiumlisiä
- kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita
- kaliumia säästäviä lääkkeitä tai muita diureetteja (nesteenoistolääkkeitä)
- eräitä ulostuslääkkeitä
- kihtilääkkeitä
- D-vitamiinia hoidollisena lisänä
- rytmihäiriölääkkeitä
- diabeteslääkkeitä (suun kautta otettavia tabletteja tai insuliinia).
- karbamatsepiinia (epilepsialääke).

Lääkärille on tärkeää tietää, jos käytät muita verenpainetta alentavia valmisteita, steroideja, syöpälääkkeitä, kipulääkkeitä, tulehduskipulääkkeitä tai kolestyramiinia ja kolestipoliresiinejä veren kolesterolipitoisuuden pienentämiseksi.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva alkoholin kanssa

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.

Jos käytät alkoholia tämän lääkkeen kanssa, huimauksen tunne voi suurentua seisomaan noustessa, erityisesti noustessa seisomaan istumasta johtuen Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan sisältämästä hydroklooritiatsidista.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Raskaus

Kerro lääkäriille, jos arvelet olevasi raskaana (tai saatat tulla raskaaksi). Lääkäri tavallisesti neuvoo sinua lopettamaan Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan käyttämisen ennen kuin tulet raskaaksi tai välittömästi kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo sinua käyttämään jotain muuta lääkettä Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan asemesta. Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään raskauden kolmannen kuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkäriille jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa ei suositella imettäville äideille. Lääkäri voi valita sinulle toisen lääkityksen, jos haluat imettää, erityisesti silloin, kun lapsesi on vastasyntynyt tai syntyi keskosena.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Huimausta tai väsymystä saattaa kuitenkin satunnaisesti esiintyä verenpainetaudin hoidon aikana. Jos sinulla on tällaisia tuntemuksia, keskustele lääkärin kanssa ennen autolla-ajoa tai koneiden käyttöä.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annostus

Suosittelun Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva -annos on yksi tabletti päivässä. Lääkäri määrää yleensä Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa, mikäli aikaisempi verenpaineesi hoitoon määrätty lääke ei ole laskenut verenpainetta riittävän tehokkaasti. Lääkäri neuvoo, miten aiemmasta hoidosta siirrytään Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva -hoitoon.

Lääkkeen ottaminen

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva otetaan suun kautta. Niele tabletit riittävän nestemäärän kanssa (esim. lasillinen vettä). Voit ottaa Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva -annoksen ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa. Pyri ottamaan päivittäinen annos suurin piirtein samaan aikaan päivästä. On tärkeää, että jatkat Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan ottamista kunnes lääkäri toisin määrää.

Suurin verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan yleensä 6–8 viikon kuluttua hoidon alkamisesta.

Jos otat enemmän Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa kuin sinun pitäisi

Jos otat lääkettä vahingossa yliannoksen, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat ottaa Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa

Jos unohdat ottaa lääkkeen, ota seuraava päiväannos normaalisti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkut näistä vaikutuksista voivat olla vakavia ja vaatia lääketieteellistä hoitoa.

Allergisia ihoreaktioita (ihottumaa, nokkosihottumaa) sekä kasvojen, huulten ja/tai kielen paikallista turvotusta on havaittu harvoin irbesartaania kuten muitakin samantyyppisiä lääkkeitä saaneilla potilailla. **Jos saat jonkin näistä oireista tai jos sinulla on hengenahdistusta**, keskeytä Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan käyttö ja hakeudu välittömästi lääkäriin.

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen:

Yleiset: voi esiintyä alle 1 potilaalla kymmenestä.

Melko harvinaiset: voi esiintyä alle 1 potilaalla sadasta.

Kliinisissä tutkimuksissa Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevalla hoidetuilla potilailla esiintyneitä haittavaikutuksia olivat:

Yleiset haittavaikutukset (alle 1 potilaalla kymmenestä):

- pahoinvointi/oksentelu
- virtsaamishäiriöt
- väsymys
- huimaus (myös noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta)
- verikokeet saattavat osoittaa lihasten ja sydämen toimintaa mittaavan entsyymiarvon nousua (kreatiiniinikinaasi) tai munuaisten toimintaa mittaavien aineiden arvojen nousua (veren ureatyyppi, kreatiniini).

Jos jokin näistä haittavaikutuksista aiheuttaa sinulle ongelmia, keskustele lääkärin kanssa.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (alle 1 potilaalla sadasta):

- ripuli

- alhainen verenpaine
- pyörtyily
- sydämen sykkeen nopeutuminen
- kasvojen ja kaulan punoitus
- turvotus
- seksuaalitoimintojen häiriöt
- verikokeet saattavat osoittaa veren kalium- ja natriumarvojen laskua.

Jos jokin näistä häirtavaikutuksista aiheuttaa sinulle ongelmia, keskustele lääkäriin kanssa.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu joitakin häirtavaikutuksia. Häirtavaikutuksia, joiden esiintymistiheyttä ei tunneta, ovat: päänsärky, korvien soiminen, yskä, makuaistin häiriöt, ruuansulatushäiriöt, lihas- ja nivelkipu, maksan toimintahäiriöt ja munuaisten toiminnan heikkeneminen, veren kaliumarvon nousu ja allergisia ihoreaktioita, kuten ihottuma, nokkosihottuma, kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turvotusta. Lisäksi melko harvinaisena häirtavaikutuksena on ilmoitettu keltaisuutta (ihon ja/tai silmänvalkuaisten kellertymistä).

Kuten muillakin yhdistelmä lääkkeillä kumpaankaan yksittäiseen vaikuttavaan aineeseen liittyviä häirtavaikutuksia ei voi sulkea pois.

Pelkkää irbesartaania saaneilla potilailla todetut häirtavaikutukset:

Edellä lueteltujen häirtavaikutusten lisäksi myös rintakipua, vaikeita allergisia reaktioita (anafylaktista sokkia) ja verihiutaleiden määrän laskua (veren hyytymisessä olennaisia verisoluja) on ilmoitettu.

Pelkkää hydroklooritiatsidia saaneilla potilailla todetut häirtavaikutukset

Ruokahalun menetys, mahan ärsytys, vatsan krampit, ummetus, keltatauti, joka ilmenee ihon ja/tai silmien valkuaisten keltaisuutena; haimatulehdus, jolle on ominaista vaikea ylävatsakipu, johon usein liittyy pahoinvointia ja oksentelua; unihäiriöt, masennus, epätarkka näkö, valkosolujen puute, mikä voi aiheuttaa toistuvia tulehduksia ja kuumetta; verihiutaleiden määrän lasku (välttämättömiä veren hyytymiselle), punasolujen määrän lasku (anemia, jolle on ominaista väsymys, päänsäryt, hengästyminen liikkuaessa, huimaus ja kalpeus; munuaissairaus; keuhkovaivat mukaan lukien keuhkokuume ja nestein kerääntyminen keuhkoihin; lisääntynyt ihon herkistyminen auringonvalolle; verisuonten tulehdus; ihosairaus, jolle on ominaista koko kehon ihon kuoriutumisen; ihon lupus erythematosus, joka todetaan ihottumasta kasvoissa, kaulassa ja päänahassa; allergiset reaktiot; heikkous ja lihaskrampit; muuttunut sydämen syke; verenpaineen lasku kehon asennon muutoksen jälkeen; sylkirauhasten turvotus; veren korkea sokeritaso; sokeria virtsassa; veren joidenkin rasvojen määrän nousu; veren korkea virtsahapon määrä, mikä voi aiheuttaa kihtiä.

Yleisyys ”tuntematon”: Iho- ja huulisyöpä (ei-melanoomatyypinen ihosyöpä)

Tiedetään, että hydroklooritiatsidin häirtavaikutukset saattavat lisääntyä annoksen suureutuessa.

Häirtavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset häirtavaikutuksia, kerro niistä lääkäriin tai apteekkikihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia häirtavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa häirtavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla häirtavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääketä ulkopakkauksessa tai foliossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Valkoiseiin läpinäkymättömiin PCV-PCdC-alumiiniläpipainopakkauksiin pakatut Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva -tabletit: Säilytä alle 30 °C.
Alumiini-alumiiniläpipainopakkauksiin pakatut Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva -tabletit: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat irbesartaani ja hydroklooritiatsidi.
Yksi Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg irbesartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.
- Muut aineet ovat:
Tabletin ydin: povidoni, esigelatinoitu tärkkelys (maissi), poloksameeri 188, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, kolloidinen vedetön piidioksidi ja magnesiumstearaatti.
Tablettivahvuuden 300 mg/25 mg kalvopäällyste: hypromelloosi, titaanidioksidi, polyetyleeniglykoli 6000 (makrogoli), polyetyleeniglykoli 400 (makrogoli), punainen rautaoksidi, indigotiini (indigokarmiinalumiinilakka FD&C blue #2) ja musta rautaoksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva 300 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia tai tumman vaaleanpunaisia, kalvopäällysteisiä, kapselinmuotoisia tabletteja. Tabletin toiselle puolelle on painettu numero ”93”. Tabletin vastakkaiselle puolelle on painettu numero ”7469”.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Tevaa on saatavana pakkauskooina 7, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia ei perforoiduissa läpipainopakkauksissa; pakkauskooko 50x1 kalvopäällystettyä tablettia kerta-annos läpipainopakkauksissa ja pakkauskooko 28 kalvopäällystettyä tablettia ei perforoiduissa kalenteriläpipainopakkauksissa.
Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

Valmistajat

Teva Operations Poland Sp.z.o.o
ul. Mogilska 80
31-546 Krakova
Puola

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Unkari

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG, Iso-Britannia

Pharmachemie B.V.

Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Sicor Biotech
Tel: +370 52660203

България

АКТАВИС ЕАД
Тел: +359 24899582

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51321740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 2107279099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 13720000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51321740

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Ísland

ratiopharm Oy
Finnland
Puh/Tel: +358 201805900

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 2107279099

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977628500

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Liite IV
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Sartaania sisältävät lääkevalmisteet ovat tärkeitä vakavien tai mahdollisesti vakavien sairauksien hoitovaihtoehtoja. Näitä sairauksia ovat mm. hypertensio tai tietyt sydän- ja munuaistaudit. Sartaania sisältävien lääkkeiden teho ja turvallisuus näissä käyttöaiheissa on vakiintunut eikä niitä aseteta kyseenalaiseksi tässä menettelyssä. Tämän menettelyn tärkein asia koskee *N*-nitrosamiini (erityisesti NDMA ja/tai NDEA) -kontaminaatioiden havaitsemista sartaaneista ja niiden aiheuttamaa mahdollista pitkäaikaista riskiä potilaille sekä toimenpiteitä, joilla voidaan minimoida mahdollisimman paljon näitä kontaminaatioita.

Nitrosamiinit ovat kemiallisesti yksinkertaisia molekyyliä ja niitä voi muodostua farmaseuttisissa valmistusvaiheissa aina kun läsnä on sekundaarisia (tai tertiaarisia) amiineja ja nitriittejä, yleensä happamissa olosuhteissa. Tämä on kyseisen lausuntopyyntömenettelyn taustalla. On kuitenkin huomattava, että nitrosamiineja voi myös muodostua monissa muissa tilanteissa, mukaan lukien biologiset prosessit.

NDMA ja NDEA ovat kaikkein tehokkaimpia tunnetuista perimää vaurioittavista karsinogeneista. Niin pian kuin nitrosamiinikontaminaatio-ongelma tuli tietoon, toimivaltaiset viranomaiset koko EU-alueella ryhtyivät välittömästi varotoimiin, ja kyseiset erät poistettiin myynnistä apteekeista. Aluksi tämä oli välttämätöntä valsartaania sisältävien vaikuttavien farmaseuttisten aineiden (API) osalta vain muutamien valmistajien kohdalla, mutta myöhemmin myös joidenkin muiden tetratsolirenkaan sisältävien sartaanien osalta.

Lisääntyneen syöpäriskin arviointi

NDMA:n ja NDEA:n vaikutus ihmisten terveyteen on tällä hetkellä ekstrapoloitu vain eläinkokeista. Koska näissä tutkimuksissa dokumentoidut DNA:n vaurioitumismekanismi ovat myös relevantteja ihmisillä ja *in vitro* -tulokset ihmisoluilla eivät ole merkitsevästi erilaisia eläinsoluihin verrattuna, on kuitenkin järkevää olettaa, että eläimillä todetut vaikutukset voivat ilmetä myös ihmisillä sen jälkeen kun he ovat altistuneet riittävän suurille määrille näitä nitrosamiineja.

NDMA:n ja NDEA:n lisäksi myös muita *N*-nitrosamiineja on havaittu joissakin sartaania sisältävissä lääkevalmisteissa. Useista altistuksista aiheutuvien riskien ajatellaan kumuloituvan potilailla, koska mutageenisten karsinogeenien ajatellaan nykyisin olevan toksiselta vaikutukseltaan yhteenlaskettavissa.

ICH M7(R1) -suosituksessa esitetään periaatteet, joilla voidaan määrittää mutageenisten / DNA-reaktiivisten epäpuhtauksien raja-arvot. Hyväksyttävän saannin (acceptable intake, AI) määrittäminen perustuu karsinogeenisen riskin ekstrapolointiin jyrksijöillä saaduista karsinogeenisuustuloksista, annoksena, joka johtaa yhteen syöpätapaukseen 100 000:sta, kun henkilöt ovat altistuneet epäpuhtaudelle koko elämän ajan. *N*-nitrosamiinit kuuluvat tässä suosituksessa "huolta aiheuttavien" yhdisteiden kohorttiin. Näistä syistä pitkäaikaiseen käyttöön tarkoitetuissa lääkeaineissa, kuten sartaaneissa, *N*-nitrosamiiniepäpuhtauksien määrää on pienennettävä mahdollisimman paljon.

Täyttä riskinarviointia potilaille, jotka ovat aikaisemmin altistuneet NDMA- ja/tai NDEA-epäpuhtauksille sartaaneissa, erityisesti valsartaanissa, jonka havaittiin sisältävän suurimman nitrosamiinikontaminaation, ei voida tehdä, koska potilaiden altistumisen todellista laajuutta ei tiedetä. Yksilöllistä riskinarviointia varten olisi välttämätöntä saada tarkat tiedot kunkin yksilöllisen potilaan käyttämistä lääkevalmisteista ja eristä. Näin ollen riskinarviointi perustuu mahdollisen pahimman tapauksen skenaarioon, joka olisi osittain yhdistetty altistuminen suurimmille NDEA-määrille 4 vuoden ajan (2011–2015) ja NDMA-määrille 6 vuoden ajan (2012–2018) raportoituna sartaanista, mikä johtaa kumulatiiviseen teoreettiseen ylimääräiseen syöpäriskiin 29,5 : 100 000 tai 1:3390 (0,029 %) ekstrapoloituna saatavilla olevista rottakokeista ICH M7(R1):n mukaan. Verrattuna Euroopan populaatioissa ilmenevään syöpäriskiin koko elämän aikana, joka on noin 50 %, tätä lisäriskiä pidetään hyvin alhaisena.

Altistuneiden potilaiden seurantaan koskevat seikat

Edellä mainittu hyvin pieni teoreettinen riski on punnittava ottaen huomioon potilaiden seurantaan käytettävien toimenpiteiden, kuten kolonoskopian tai gastrokopian, mahdolliset riskit, jotka voivat olla suurempia kuin teoreettinen ylimääräinen syöpäriski. Esimerkiksi hiljattain tehdyssä katsauksessa arvioitiin, että puhkaisuriski on 4 / 10 000 (95 %:n luottamusväli, 2–5) ja suuren verenvuodon riski on 8 / 10 000 (95 %:n luottamusväli, 5–14) seulontakolonoskopiassa. Lisäksi ikääntymisen, komorbiditeetin ja antikoagulanttien käytön havaittiin olevan voimakkaasti assosioituneina sekä maha-ruoansulatuskanavan että muiden elinten komplikaatioiden kanssa. Lisäksi NDMA/NDEA-toksisuuden kohde-elin ei ole / kohde-elimet eivät ole riittävän hyvin tiedossa ihmisillä.

Näistä syistä lääkevalmistekomitea ei pystynyt tunnistamaan potilaille hyödyllisiä syöpäseulontamenetelmiä.

Riskin pienentämiseen käytettävät toimenpiteet

Sopivia sääntelytoimenpiteitä (kuten karanteeni tai erien takaisinvedot) on käytetty, jos se on ollut asianmukaista.

Lisätoimenpiteet ovat tarpeen sellaisen kontaminaation uudelleen ilmenemisen todennäköisyyden pienentämiseksi jatkossa.

Kaikkien käytettävissä olevien tietojen perusteella lääkevalmistekomitea edellyttää seuraavaa:

1. Lääkeaineiden valmistusprosesseille on suoritettava pakolliset riskinarvioinnit, jotta voidaan arvioida *N*-nitrosamiinin muodostumisen ja sen aiheuttaman kontaminaation teoreettinen riski.
2. Valmistusprosessien muuttamista tarvittaessa, jotta kontaminaatio voidaan minimoida mahdollisimman hyvin.
3. Kontrollistrategian käyttöönottoa, jotta *N*-nitrosamiiniepäpuhtaudet voidaan havaita ja kontrolloida vaikuttavassa aineessa (tai perusteltavissa olevassa tapauksessa väliaineessa).

CHMP oli erityisesti sitä mieltä, että NDMA- ja NDEA-raja-arvojen pitäisi olla niin alhaisia kuin teknisesti mahdollista. Tässä suhteessa määräysraja 0,03 ppm NDMA:lle ja NDEA:lle olisi saavutettavissa analyttisiä menetelmiä koskevien, käytettävissä olevien tietojen perusteella. Tätä raja-arvoa pidetään riittävän vankkana kynnyksarvona vaikuttaville aineille, joka voidaan saavuttaa teknisesti. Verrattaessa päivittäisen saannin määrään, joka lasketaan ICH M7(R1):n mukaisesti käyttämällä ei-kliinistä toksikologiaa, on mahdollista luoda muita turvallisuustekijöitä, jotka ovat välillä 2,73–27,3 NDMA:lle ja 10,0–100 NDEA:lle, määrittämällä 0,03 ppm yhteiseksi tekniseksi kohderajaksi NDEA:lle ja NDMA:lle tetratsolisartaania sisältävissä vaikuttavissa aineissa. Ehdotettu lähestymistapa perustuu ajatukseen, että *N*-nitrosamiiniepäpuhtaudet pidetään mahdollisimman alhaisina, riippumatta sartaanityypistä tai -annoksesta.

Raja-arvo 0,03 ppm NDMA:lle ja NDEA:lle voidaan panna täytäntöön 2 vuoden siirtymäajan jälkeen siitä, kun komission päätöksestä on annettu ilmoitus. Tämän ajanjakson aikana myyntiluvan haltijoita ja valmistajia pyydetään tekemään asiaankuuluvat muutokset lääkeaineiden valmistusprosesseihin, sekä myös kehittämään soveltuvat analyttiset menetelmät, samalla varmistaen että näitä oleellisten tärkeitä lääkevalmisteita on riittävästi saatavilla markkinoilla. Väliaikainen raja-arvo, joka perustuu päivittäiseen saantiin, ICH M7(R1):n periaatteiden mukaisesti käyttäen toksikologisia tietoja, asetetaan jotta epäpuhtauksia voidaan kontrolloida tällä välin hyväksyttävällä tasolla. Nämä väliaikaiset raja-arvot perustuvat EU:ssa vahvistettuun suurimpaan

päivittäiseen annokseen kullekin sartaanille ja näin ollen vaihtelevat niiden välillä, kuten on esitetty pääpiirteissään alla olevassa taulukossa:

Lääkeaine	Päivittäinen enimmäisannos (mg)	NDEA ppm -raja-arvo vaikuttavassa aineessa	NDMA ppm -raja-arvo vaikuttavassa aineessa
Valsartaani	320	0,082	0,300
Losartaani	150	0,177	0,640
Olmesartaani	40	0,663	2,400
Irbesartaani	300	0,088	0,320
Kandesartaani	32	0,820	3,000

Mikäli NDMA- ja NDEA-nitrosamiineja havaitaan rinnakkain vaikuttavan aineen erässä, kyseinen erä tulee hyljätä, ottaen huomioon että yhdistelmäkontaminaatio merkitsisi yhdistettyä riskiä, joka voi olla suurempi kuin yksi lisäsyöpätapaus 100 000 henkilöllä.

Vaikka toimenpiteet keskittyvät NDMA:han ja NDEA:han, tämän menettelyn periaatteita toksikologisen arvioinnin, kontrollistrategian ja lääkeaineiden valmistusprosessien muutosten osalta on sovellettava vastaavasti myös muihin nitrosamiineihin.

Tunnistettaessa muita nitrosamiineja siitä on välittömästi ilmoitettava toimivaltaiselle viranomaiselle ja ilmoitukseen on sisällytettävä epäpuhtauden toksikologinen arviointi, altistuneiden potilaiden kliininen arviointi, perussyyn analyysi ja korjaussuunnitelma (esim. muutokset valmistusprosessissa).

Tässä menettelyssä arvioidut, käytettävissä olleet tiedot huomioon ottaen, lääkevalmisteiden, joissa on tetratsolirenkaan sisältävää sartaania, riski-hyötysuhde on edelleen positiivinen kun asetettuja ehtoja noudatetaan.

Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea otti huomioon direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan menettelyn tuotteille, joissa on tetratsolirenkaan sisältäviä sartaaneja (kandesartaani, irbesartaani, losartaani, olmesartaani, valsartaani)
- Lääkevalmistekomitea arvioi tetratsolirenkaan sisältävien sartaanien valmistusmenetelmien laatua koskevat tiedot, analyttiset tiedot, mukaan lukien testitulokset ja käytettävissä olevat menetelmät, sekä joissakin valmisteissa havaituille N-nitrosamiineille saatavilla olevat toksikologiset tiedot. Lääkevalmistekomitea suoritti myös riskinarvioinnin potilaille, jotka olivat aikaisemmin altistuneet NDMA:lle ja NDEA:lle sartaaneissa, ja laski päivittäiset saantimäärät ICH M7(R1) -periaatteiden mukaan, joihin liittyy elinikäinen ylimääräinen riski 1 potilaalla 100 000:sta .
- Mahdollisia perussyitä koskevan analyysin perusteella lääkevalmistekomitean katsoi, että kaikkien myyntiluvan haltijoiden on suoritettava lopputuotteissa käytettävien vaikuttavien aineiden valmistusprosesseja koskeva riskinarviointi, jolloin arvioidaan N-nitrosamiinimuodostuksen ja -kontaminaation riski.
- Kahden vuoden mittaista siirtymäjaksoa pidetään hyväksyttävänä sellaisten tuotantoprosessien aikaansaamiseksi, joissa saadaan aikaan synteetit, joissa N-nitrosamiineja ei muodostu, analyttisten menetelmien käyttöönottamiseksi kontrollistrategiaa varten ja valmistepulan välttämiseksi.

- NDMA- ja NDEA-epäpuhtauksia vaikuttavassa aineessa on tällöin kontrolloitava siirtymäajan raja-arvojen mukaan, jotka lasketaan ICH M7(R1):n periaatteita noudattaen käyttäen validoituja määrittämiä.
- Siirtymäajan jälkeen NDMA- ja NDEA-enimmäisraja 0,03 ppm on otettava käyttöön. Se heijastaa pienintä määritettävissä olevaa määrää käytettävissä olevien analyttisten menetelmien suorituskyvyn perusteella.
- Mikäli havaitaan muita N-nitrosamiineja, tästä on välittömästi ilmoitettava toimivaltaiselle viranomaiselle, ja ilmoitukseen on sisällytettävä epäpuhtauden toksikologinen arviointi, altistuneiden potilaiden kliininen arviointi, perussyyntä analyysi ja korjaussuunnitelma.
- Lääkevalmistekomitea ei pystynyt tunnistamaan syöpäseulontamenetelmiä, joista potilaat hyötyisivät, kun otetaan huomioon NDMA/NDEA-toksisuuden kohde-elimen / kohde-elinten epävarmuus, ja potilaiden seurantaan käytettävien menetelmien, kuten kolonoskopia tai gastroskopia, riskit, jotka voivat olla suurempia kuin teoreettinen ylimääräinen syöpäriski.

Lääkevalmistekomitean lausunto

Lääkevalmistekomitea katsoo näin ollen, että kandesartaania, irbesartaania, losartaania, olmesartaania, valsartaania sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa kun edellä kuvattuja ehtoja noudatetaan.

Siksi lääkevalmistekomitea suosittelee, että kandesartaania, irbesartaania, losartaania, olmesartaania, valsartaania sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvan ehtoja muutetaan.