

LISA I

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Abiaine:

Üks tablett sisaldab 26,65 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Virsikuvärvi, kaksikkumer, ovaalne, sissepressitud südame kujutis ühel poolel ja sissegraveeritud number 2775 teisel poolel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi.

Fikseeritud annusega kombinatsioon on näidustatud täiskasvanud patsientidele, kellel vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitav irbesartaani või hüdroklorotiasiidiga eraldi võetuna (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i võib võtta üks kord päevas koos toiduga või ilma.

Soovitada võib ka annuse tiitrimist individuaalsete toimeaine komponentidega (st. irbesartaani ja hüdroklorotiasiidiga).

Kliinilisel sobivusel kaalutakse üleminekut monoteraapialt kindlaksmääratud annustes fikseeritud kombinatsioonidele.

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitud hüdroklorotiasiidi või 150 mg irbesartaaniga eraldi võetuna;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhu kontrollimiseks 300 mg irbesartaani või Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg ei ole piisav.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhu kontrollimiseks Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg ei ole piisav.

Suuremaid annused kui 300 mg irbesartaani/25 mg hüdroklorotiasiidi üks kord päevas ei soovitata.

Vajadusel võib Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i manustada koos mõne teise antihüpertensiivse ravimiga (vt lõik 4.5).

Neerupuudulikkus: hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu ei soovitata Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i raske neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidele. Neil patsientidel on lingudiureetikumid eelistatavamad kui tiasiidid. Annuse korrigeerimine ei ole vajalik neerukahjustusega patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on ≥ 30 ml/min (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Maksapuudulikkus: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ei ole näidustatud raske maksakahjustusega patsientidele. Maksapuudulikkusega patsientidel tuleb tiasiide kasutada ettevaatusega. Kerge kuni keskmise raskusega maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole vaja Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i annust kohandada. (vt lõik 4.3).

Eakad patsiendid: eakatel patsientidel ei ole Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i annuse korrigeerimine vajalik.

Pediaatrilised patsiendid: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i ei soovitata kasutamiseks lastel ja noorukitel ebapiisavate ohutuse ja efektiivsuse andmete tõttu.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või ravimi ükskõik millise abiaine (vt lõik 6.1) või teiste sulfoonamiidide derivaatide suhtes (hüdroklorotiasiid on sulfoonamiidi derivaat).
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõik 4.4 ja 4.6)
- Raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min)
- Refraktoorne hüpokaleemia, hüperkaltseemia
- Raske maksapuudulikkus, biliaarne tsirroos ja kolestaas.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpotensioon - hüpovoleemilised patsiendid: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i on hüpertensiivsetel patsientidel harva seostatud sümptomaatilise hüpotensiooniga, kui puuduvad teised hüpotensiooni riskifaktorid. Sümptomaatiline hüpotensioon võib tekkida vähenenud vedelikumahu ja/või naatriumisaldusega patsientidel, mis on tingitud tugevast diureetikumravist, soola hulga piiramisest dieedis, kõhulahtisusest või oksendamisest. Sellised seisundid tuleb korrigeerida enne ravi alustamist Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'iga.

Neeruarteri stenoos - renovaskulaarne hüpertensioon: bilateraalse neeruarteri stenoosiga või ühe funktsioneeriva neeru arteri stenoosiga patsientide ravimisel angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega või angiotensiin-II retseptorantagonistidega on suurenenud oht raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks. Kuigi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamisel pole sellist reaktsiooni tõendatud, tuleks niisuguste seisundite võimalust arvestada.

Neerupuudulikkus ja neerutrantsplantatsioon: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i manustamisel neerufunktsiooni häirega patsientidele on soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi, kreatiniini ja kusiha sisaldust seerumis. Puuduvad kliinilised kogemused Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamisest hiljuti siirdatud neeruga patsientidel. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i ei tohi kasutada raske neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) (vt lõik 4.3). Kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel võib esineda tiasiid-diureetikumidega seotud asoteemiat. Annust ei ole vaja kohandada neerufunktsiooni häirega patsientidel kreatiniini kliirensiga ≥ 30 ml/min. Kerge ja mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirensiga ≥ 30 ml/min kuid < 60 ml/min) tuleb seda fikseeritud annusega ravimikombinatsiooni kasutada ettevaatusega.

Maksapuudulikkus: kahjustunud maksafunktsiooni või progresseeruva maksahaigusega patsientidel tuleks tiasiide kasutada ettevaatlikult, kuna väiksemadki muutused vedeliku ja elektrolüütide tasakaalus võivad põhjustada maksakoomat. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel kliinilised kogemused puuduvad.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomüopaatia: sarnaselt teistele vasodilataatoritele, on vaja olla eriti ettevaatlik aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomüopaatia patsientide puhul.

Primaarne aldosteronism: primaarse aldosteronismiga patsiendid ei allu tavaliselt antihüpertensiivsele ravile reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi pärssimise kaudu toimivate ravimitega. Seetõttu ei ole Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamine soovitatav.

Ainevahetus ja endokriinsed toimed: tiasiidravi võib häirida glükoositaluvust. Diabeediga patsientidele võib olla vajalik insuliini või suukaudsete diabeediravimite annuse korrigeerimine. Tiasiidravi käigus võib latentne diabeet manifesteeruda.

Tiasiidraviga on seostatud kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõusu, kuigi 12,5 mg annusega, mis sisaldub Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'is, on see oht vähene või puudub.

Mõnel tiasiidravi saaval patsiendil võib tekkida hüperurikeemia või podagra ägenemine.

Elektrolüütide tasakaalu häired: nagu kõigil diureetikumravi saavatel patsientidel, tuleb sobivate intervallidega perioodiliselt määrata seerumi elektrolüütide taset.

Tiasiidid, k.a hüdroklorotiasiid, võivad põhjustada vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häireid (hüpokaleemia, hüponatreemia ja hüpokloreemiline alkaloos). Hoiatavateks vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häirete tunnusteks on: suukuivus, janu, nõrkus, letargia, unisus, rahutus, lihasevalu või krambid, lihasvähimus, hüpotensioon, oliguuria, tahhükardia, seedetraktihäired nagu iiveldus või oksendamine.

Ehkki tiasiid-diureetikumide kasutamisel võib kujuneda hüpokaleemia, võib samaaegne irbesartaani manustamine vähendada diureetikumitest põhjustatud hüpokaleemiat. Hüpokaleemia risk on suurem maksatsirroosiga patsientidel, suure diureesiga patsientidel, suukaudselt ebapiisavalt elektrolüüte saavatel patsientidel ja patsientidel, kes saavad samaaegset ravi kortikosteroididega või AKTH-ga. Tänu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'is sisalduvale irbesartaanile võib vastupidi tekkida hüperkaleemia, eriti neerukahjustuse ja/või südamepuudulikkuse ning diabeedi korral. Riskirühma patsientidel on soovitatav seerumi kaaliumitaseme adekvaatne jälgimine. Kaaliumisäästvate diureetikumide, kaaliumilisandite või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate manustamisel koos Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'iga tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

Irbesartaani hüponatreemiat vähendava või ennetava toime kohta andmed puuduvad. Kloriididefitsiit on tavaliselt kerge ega vaja ravi.

Tiasiidid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ja põhjustada kaltsiumitaseme vahelduvat ning kergest tõusu seerumis ilma teadaoleva kaltsiumiainevahetuse häireta. Väljendunud hüperkaltsemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi indikaatoriks. Tiasiidide manustamine tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uurimist.

Tiasiidid suurendavad teadaolevalt magneesiumi eritumist uriiniga, mille tulemusena võib kujuneda hüpomagneemia.

Liitium: liitiumi ja Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Dopingutestid: ravimis sisalduv hüdroklorotiasiid võib põhjustada positiivse analüütilise reaktsiooni dopingutestide läbiviimisel.

Üldised: patsientidel, kelle vaskulaarne toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt südame raskekujulise paispuudulikkuse või neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on ravi seda süsteemi mõjutavate ravimitega nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja angiotensiin-II retseptorite blokaatorid seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria ja harva ägeda neerupuudulikkusega. Nagu ükskõik millise antihüpertensiivse ravimi kasutamisel, võib tugev vererõhu langus isheemilise kardiopaatia või isheemiatõvega patsiendil põhjustada müokardiinfarkti või ajuinfarkti.

Ülitundlikkusreaktsioon hüdroklorotiasiidile võib tekkida nii allergia või bronhiaalastma anamneesiga patsientidel kui ka ilma, kuid tõenäolisem on see sellise anamneesiga patsientidel.

Tiasiid-diureetikumide kasutamisel on esinenud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

Tiasiid-diureetikumide kasutamisel on esinenud fotosensitiivseid reaktsioone (vt lõik 4.8). Kui ravi ajal tekib fotosensitiivne reaktsioon, tuleks soovitada lõpetada ravi. Kui diureetikumi taasmääramine osutub vajalikuks, tuleb soovitada kaitsta katmata kehapiirkonda päikese või kunstliku ultraviolettkiirguse eest.

Rasedus: ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) ei tohi alustada raseduse ajal. Kui ravi jätkamist AIIRA'ga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasedumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne

ravi asendada sellisega, mille ohutusprofiil lubab kasutamist raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada asjakohase alternatiivse raviga (vt lõik 4.3 ja 4.6).

Laktoos: ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, galaktoositalumatuse, galaktoseemia või glükoosgalaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teised antihüpertensiivsed ravimid: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i antihüpertensiivne toime võib tugevneda teiste antihüpertensiivsete preparaatide samaaegsel kasutamisel. Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi (annustes kuni 300 mg irbesartaani/25 mg hüdroklorotiasiidi) on ohutult kasutatud koos teiste antihüpertensiivsete preparaatidega, sh kaltsiumikanali blokaatorid ja beeta-adrenoblokaatorid. Eelnev diureetikumide kasutamine suures annuses võib põhjustada hüповoleemiat ja riski hüpotensiooni tekkeks, kui ravi alustatakse irbesartaaniga koos või ilma tiasiid-diureetikumita juhul kui kõigepealt ei korrigeerita hüповoleemiat (vt lõik 4.4).

Liitium: liitiumi ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kooskasutamisel on teatatud liitiumi seerumikontsentratsiooni ja toksilisuse pöördumast suurenemisest. Sarnast toimet irbesartaaniga on siiani kirjeldatud väga harva. Enamgi, liitiumi renaalne kliirens väheneb tiasiidide kasutamisel, seega võib Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamisel liitiumi toksilisuse risk suureneda. Seetõttu on liitiumi ja Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kombineerimine mittesoovitav (vt lõik 4.4). Kui samaaegne manustamine osutub vajalikuks, on soovitatav hoolikalt jälgida liitiumisisaldust seerumis.

Kaaliumisisaldust mõjutavad preparaadid: hüdroklorotiasiidi kaaliumi väljutavat toimet tasakaalustab irbesartaani kaaliumi säästev toime. Hüdroklorotiasiidi toime kaaliumisisaldusele võib olla potentseeritud teiste kaaliumikadu ja hüpokaleemiat soodustavate ravimite poolt (nt teised kaliureetilised diureetikumid, lahtistid, amfoteritsiin, karbenoksoloon, bensüülpenitsilliini naatriumi sool). Ja vastupidi, tuginedes kogemustele reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi toimivate teiste ravimite kasutamisel, samaaegne kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste kaaliumi seerumisisaldust suurendavate ravimite (nt hepariin) kasutamine võib põhjustada kaaliumisisalduse suurenemist seerumis. Sellise riskiga patsientidel tuleb seerumi kaaliumisisaldust asjakohaselt jälgida.

Ravimid, mille toimet mõjutavad kaaliumisisalduse häired: seerumi kaaliumisisalduse regulaarne jälgimine on soovitatav Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i koosmanustamisel ravimitega, mille toimet mõjutavad kaaliumitaseme häired (nt digitaalse glükosiidid, antiarütmikumid).

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid: angiotensiin-II antagonistide samaaegsel manustamisel mitte-steroidsete põletikuvastaste ravimitega (nt selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (> 3 g/päevas) ja mitte-selektiivsed MSPVR-d) võib antihüpertensiivne toime väheneda. Nagu AKE-inhibiitorite, võib ka angiotensiin-II antagonistide ja MSPVR-ite kooskasutamine põhjustada neerufunktsiooni halvenemise riski suurenemist, sealhulgas võimalikku ägedat neerupuudulikkust ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemist eeskätt eelnevalt nõrgenenud neerufunktsiooniga patsientidel. Eriti eakatel nõuab kombinatsiooni manustamine ettevaatust. Patsient peab olema eelnevalt adekvaatselt hüdreeritud ja tuleks kaaluda neerufunktsiooni jälgimist kaasneva ravi alustamisel ning perioodiliselt pärast seda.

Lisainformatsioon irbesartaani koostoimete kohta: hüdroklorotiasiid ei mõjutanud kliinilistes uuringutes irbesartaani farmakokineetikat. Irbesartaan metaboliseerub peamiselt CYP2C9 vahendusel ja vähemal määral moodustades glukuronidi. Irbesartaani manustamisel koos varfariiniga, ravimiga, mis metaboliseerub CYP2C9 kaudu ei ilmnunud märkimisväärsed farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid. CYP2C9 indutseerijate, nagu näiteks rifampitsiin mõju irbesartaani farmakokineetikale ei ole hinnatud. Irbesartaani samaaegne manustamine ei mõjutanud digoksiini farmakokineetikat.

Lisainformatsioon hüdroklorotiasiidi koosotoimete kohta: samaaegsel manustamisel võivad järgmised ravimid anda koostoimeid tiasiid-diureetikumidega:

Alkohol: ortostaatiline hüpotensioon võib tugevneda;

Antidiabeetilised ravimid (suukaudsed ja insuliin): võib osutuda vajalikuks antidiabeetilise ravimi annuse korrigeerimine (vt lõik 4.4);

Kolestüramiin ja kolestipool vaigud: anioonsete ioonvahetusvaikude juuresolekul hüdroklorotiasiidi imendumine häirub;

Kortikosteroidid, AKTH: võib süveneda elektrolüütide defitsiit, eriti hüpokaleemia;

Digitaalse glükosiidid: tiasiidide poolt põhjustatud hüpokaleemia või hüpomagneseemia soodustavad digitaalsest indutseeritud südame rütmihäirete teket (vt lõik 4.4);

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid: mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite manustamine võib mõnel patsiendil vähendada tiasiid-diureetikumi diureetilist, natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet;

Vasopressiivsed amiinid (nt noradrenaliin): vasopressiivsete amiinide toime võib väheneda, kuid mitte tasemeni, mis välistaks nende kasutamist;

Mittedepolariseerivad müorelaksandid (nt tubokurariin): hüdroklorotiasiid võib tugevdada mittedepolariseerivate skeletilihasklaksantide toimet;

Podagravastased ravimid: hüdroklorotiasiidi kusihaape seerumisisaldust tõstva toime tõttu võib vajalikuks osutuda podagravastaste ravimite annuse korrigeerimine. Probenetsiidi või sulfiinpüraasooni annuse suurendamine võib osutuda vajalikuks. Koosmanustamine tiasiid-diureetikumidega võib suurendada ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust allopurinoolile;

Kaltsiumisoolad: tiasiid-diureetikumid võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse tõusu ekskretsiooni vähendamise kaudu. Kui kaltsiumilisandeid või kaltsiumisäästavaid ravimeid (nt ravi vitamiiniga D) on vajalik määrata, võib vajalikuks osutuda kaltsiumi seerumitaseme jälgimine ja kaltsiumi annuse kohandamine;

Muud koostoimed: tiasiidid võivad tugevdada beeta-blokaatorite ja diasoksiidi hüperglükeemilist toimet. Antikoliinergilised preparaadid (nt atropiin, biperideen) võivad suurendada tiasiidtüüpi diureetikumide biosaadavust, vähendades mao-sooletrakti motoorikat ja mao tühjenemise kiirust. Tiasiidid võivad suurendada amantadiini kõrvaltoimete tekkimise ohtu. Tiasiidid võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat) eliminatsiooni neerude kaudu ja suurendada nende müelosupressiivset toimet.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus:

AIIRA ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). AIIRA kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised andmed ei võimalda üheselt määrata riski teratogeensuse tekkeks AKE inhibiitorite kasutamisel raseduse esimesel trimestril, sellegipoolest ei saa ka välistada selle riski vähest suurenemist. Kuivõrd usaldusväärsed epidemioloogilised andmed angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) seotud riskist puuduvad, võivad sarnased ohud olla seotud ka selle ravimiklassiga. Kui ravi jätkamist ARB'iga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasestumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutus raseduse ajal on tõestatud. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada muu asjakohase raviga.

Ravi AIIRA'ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimesel teadaolevalt fetotoksilisust (neerufunktsiooni nõrgenemine, oligohüdramnion, kolju luustumise peetus) ning toksilisust vastsündinul (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui AIIRA on kasutatud raseduse teisel trimestril või hiljem on soovitatav sonograafiliselt kontrollida loote neerufunktsiooni ja koljut.

Imikut, kelle ema on kasutanud AIIRA tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Tiasiidid läbivad platsentaarbarjääri ja ilmnevad nabaväädi veres. Nad võivad põhjustada platsentaarse perfusiooni langust, loote elektrolüütide tasakaaluhäireid ja võimalik ka teisi, täiskasvanutel tekkivaid reaktsioone. Ema tiasiidraviga on kirjeldatud neonataalse trombotsütopeeniat või loote või neonataalse ikteruse juhtumeid. Kuna Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sisaldab hüdroklorotiasiidi, ei ole selle kasutamine raseduse esimese trimestri ajal soovitatud. Juba raseduse planeerimise ajal tuleb ravi vahetada välja sobiva vastu.

Imetamine:

Kuivõrd andmeid Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamisest imetamise ajal ei ole, ei ole soovitatav Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i siis kasutada ning eelistada tuleks ravimit, mille ohutusprofiil lubab kasutamist imetamise ajal, eriti kui rinnaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Farmakodünaamiliste omaduste põhjal ei ole tõenäoline, et Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS seda mõjutaks. Autojuhtimisel või masinate käsitsemisel tuleb arvesse võtta, et hüpertensiooni ravi ajal võivad aegajalt tekkida pearinglus või väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon:

Spontaanselt teatatud või platseebo-kontrolliga uuringutes erinevate annustega 898 hüpertensiivsel patsiendil esinenud kõrvaltoimed (annuste vahemik: 37,5 mg/6,25 mg kuni 300 mg/25 mg irbesartaani/hüdroklorotiasiidi) ning spontaanselt teatatud kõrvaltoimed on toodud Tabelis 1.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt:

väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: Platseebo-kontrolliga uuringutest ning spontaanselt teatatud kõrvaltoimed*

<i>Uuringud:</i>	Sage:	uurea (BUN), kreatiniini ja kreatiinkinaasi tõus
	Aeg-ajalt:	seerumi kaaliumi- ja naatriumisisalduse langus
<i>Südame häired:</i>	Aeg-ajalt:	minestus, hüpotensioon, tahhükardia, tursed
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	Sage:	pearinglus
	Aeg-ajalt:	ortostaatiline pearinglus
	Teadmata:	peavalu
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused:</i>	Teadmata:	tinnitus
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	Teadmata:	köha
<i>Seedetrakti häired:</i>	Sage:	iiveldus/oksendamine

	Aeg-ajalt:	kõhulahtisus
	Teadmata:	düspepsia, düsgeusia
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	Sage:	urineerimishäired
	Teadmata:	neerufunktsiooni kahjustus, sealhulgas neerupuudulikkus üksikutel riskirühma patsientidel (vt lõik 4.4)
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:</i>	Aeg-ajalt:	jäsemete turse
	Teadmata:	artralgia, müalgia
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	Teadmata:	hüperkaleemia
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	Aeg-ajalt:	naha punetus
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Sage:	väsimus
<i>Immuunsüsteemi häired:</i>	Teadmata:	ülitundlikkusreaktsioonid nagu angioödeem, lööve, urtikaaria
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	Teadmata:	hepatiit, muutused maksafunktsiooni näitajates
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:</i>	Aeg-ajalt:	seksuaaldüsfunktsioon, libiido muutused

*Spontaanselt teatatud kõrvaltoimete sagedus on märgitud "Teadmata".

Lisainformatsioon üksikkomponentide kohta: lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele kombineeritud ravimi kohta on kõrvaltoimeid eelnevalt teatatud kumagi üksikkomponenti kohta, mis võivad olla ka Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i potentsiaalseteks kõrvaltoimeteks. Tabelites 2 ja 3 on toodud Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i komponentide kohta teatatud kõrvaltoimed.

Tabel 2: Kõrvaltoimed, mis on teatatud vaid **irbesartaani** kasutamisel

<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Aeg-ajalt:	vaheldumises
---	------------	--------------

Tabel 3: Kõrvaltoimed (sõltumata seosest ravimiga), mis on teatatud vaid **hüdroklorotiasiid** kasutamisel

<i>Uuringud:</i>	Teadmata	elektrolüütide tasakaaluhäired (sh. hüpokaleemia ja hüponatreemia, vt lõik 4.4), hüperurikeemia, glükoosuria, hüperglükeemia, kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõus
<i>Südame häired:</i>	Teadmata	südame arütmia
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i>	Teadmata	aplastiline aneemia, luuüdi depressioon, neutropeenid/agranulotsütoos, hemolüütiline aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenid
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	Teadmata	vertiigo, paresteesia, kerge pearinglus, rahutus
<i>Silma kahjustused:</i>	Teadmata	mööduv hägusnägemine, ksantopsia
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	Teadmata	respiratoorne distress (k.a pneumoniit ja kopsuturse)
<i>Seedetrakti häired:</i>	Teadmata	pankreatiit, anoreksia, diarröa, kõhukinnisus, maoärritus, siaaladeniit, isu kaotus
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	Teadmata	interstitsiaalne nefriit, neerufunktsiooni häired
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	Teadmata	anafülaktilised reaktsioonid, toksiline epidermaalne nekrolüüs, nekrotiseeriv angiit (vaskuliit, kutaanne vaskuliit), erütematoosse luupuse-sarnased nahareaktsioonid, lööve, erütematoosse

		luupuse nahavormi ägenemine, fotosensitiivsed reaktsioonid, lööve, nõgestõbi
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:</i>	Teadmata	nõrkus, lihasspasmid
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	Teadmata	posturaalne hüpotensioon
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Teadmata	palavik
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	Teadmata	ikterus (intrahepaatiline kolestaatiline kollasus)
<i>Psühhiaatrilised häired:</i>	Teadmata	depressioon, unehäired

Hüdroklorotiasiidi annusest sõltuvad kõrvaltoimed (eeskätt elektrolüütide tasakaaluhäired) võivad süveneda hüdroklorotiasiidi annuse tiitrimisel.

4.9 Üleannustamine

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i üleannustamise kohta puudub konkreetne informatsioon. Patsiendid peavad olema pideva järelevalve all, ravi on sümptomaatiline ja toetav. Ravi sõltub ravimi võtmisest möödunud ajast ja sümptomite tõsidusest. Soovitavate ravivõtete hulka kuuluvad oksendamise esilekutsumine ja/või maoloputus. Üleannustamise korral võib olla abiks ka aktiveeritud süsi. Sageli tuleb kontrollida seerumi elektrolüütide ja kreatiniini sisaldust. Hüpotensiooni korral tuleb patsient asetada selili asendisse, kiiresti asendada soolade ja vedeliku kadu.

Irbesartaani tõenäolisemad üleannuse avaldumisvormid on hüpotensioon ja tahhükardia, võib esineda ka bradükardiat.

Hüdroklorotiasiidi üleannustamist seostatakse elektrolüütide kaotuse tekkimise (hüpokaleemia, hüpokloreemia, hüponatreemia) ja ülemäärasest diureesist tingitud dehüdratsiooniga. Kõige sagedasemaks tunnuseks ja sümptomiks üledoseerimisel on iiveldus ja somnolentsus. Hüpokaleemia võib põhjustada lihasspasme ja/või vallandada südame rütmihäireid, mida on seostatud ka samaaegselt kasutatavate südameglükosiidide või teatud antiarütmikumide toimega.

Irbesartaan ei ole hemodialüüsitav. Hüdroklorotiasiidi eritumise määr hemodialüüsiga ei ole teada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: angiotensiin-II antagonist, kombinatsioonid
ATC-kood: C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS on angiotensiin-II retseptori antagonist irbesartaani ja tiasiidi diureetikumi hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravim. Toimeainete kombineerimisel saavutatakse aditiivne antihüpertensiivne toime, mis alandab vererõhku enam kui kumbki komponent eraldi.

Irbesartaan on tugevatoimeline, suukaudselt aktiivne, selektiivne angiotensiin-II retseptori (alatüüp AT₁) antagonist. Tõenäoliselt blokeerib see kõik angiotensiin-II AT₁-retseptoriga seotud toimed, olenemata angiotensiin-II päritolust või sünteesi teest. Angiotensiin-II (AT₁) retseptorite selektiivne antagonism põhjustab plasmas reniini ja angiotensiin-II sisalduse suurenemist ning aldosterooni plasmakontsentratsiooni vähenemist. Irbesartaani soovitatud annuste manustamisel monoterapiaplane ei muutu seerumi kaaliumisisaldus märkimisväärselt patsientidel elektrolüütide tasakaaluhäirete riskita (vt lõik 4.4 ja 4.5). Irbesartaan ei inhibeerib AKE (kininaas-II), mis genereerib angiotensiin-II ja lammutab bradükiniini inaktiivseteks metaboliitideks. Irbesartaani toimimiseks ei ole vajalik metaboolne aktivatsioon.

Hüdroklorotiasiid on tiasiid-diureetikum. Tiasiidide hüpertensiivse toime mehhanism ei ole täielikult teada. Tiasiidid mõjutavad neerudes elektrolüütide reabsorptsiooni tubulaarmehhanismi, suurendades otseselt naatriumi ja kloriidide ekskretsiooni enam-vähem võrdses koguses. Hüdroklorotiasiidi diureetiline toime vähendab plasmamahtu, suurendab plasma reniini aktiivsust, suurendab aldosterooni sekretsiooni, misjärel suureneb kaaliumi ja vesinikkarbonaadi kaotus uriiniga ja väheneb seerumi kaaliumisisaldus. Eeldatavasti reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi blokeerumise tõttu, peatab irbesartaani samaaegne manustamine nendest diureetikumidest põhjustatud kaaliumikaotuse. Hüdroklorotiasiidi diureetiline toime algab 2 tundi pärast manustamist, maksimumtoime esineb 4 tundi pärast manustamist, kusjuures toime kestab ligikaudu 6...12 tundi.

Hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani kombineerimine terapeutilises annusevahemikus toob kaasa annusest sõltuva aditiivse vererõhu languse. 12,5 mg hüdroklorotiasiidi lisamine 300 mg irbesartaanile üks kord päevas patsientidele, kellel ainult 300 mg irbesartaaniga ei saavutatud piisavat ravitoimet, saavutati täiendav platseebo-korrigeeritud diastoolse vererõhu langus kuni 6,1 mmHg (24 tundi pärast annustamist). Kombinatsioon 300 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi tekitab üldiselt kuni 13,6/11,5 mmHg platseebo-korrigeeritud süstoolse/diastoolse vererõhu languse.

Piiratud ulatusega kliinilised andmed (7 patsienti 22-st) osutavad, et patsientidel, kelle vererõhk ei olnud kontrollitud 300 mg/12,5 mg kombinatsiooniga võib saada ravivastuse annuse tiitrimisel kuni 300 mg/25 mg. Sellistel patsientidel täheldati nii süstoolse kui ka diastoolse vererõhu täiendavat alanemist (vastavalt 13,3 ja 8,3 mm Hg).

Kerge ja mõõduka hüpertensiooniga patsientidele üks kord päevas annustatuna annab 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi keskmise süstoolse/diastoolse platseebo-korrigeeritud vererõhu languse kuni 12,9/6,9 mmHg (24 tundi pärast annustamist). Toime maksimum esineb 3...6 tunnil. Ambulatoorse vererõhumonitooringu abil hinnates annab 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi kombinatsioon üks kord päevas manustatuna 24 tundi püsiva vererõhu languse keskmise 24-tunnise platseebo-korrigeeritud süstoolse/diastoolse vererõhu langusega kuni 15,8/10,0 mmHg. Ambulatoorsel vererõhumonitooringul oli Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i 150 mg/12,5 mg minimaalse ja maksimaalse vererõhulanguse suhe 100%. Vastuvõtu ajal mansettaparaadiga mõõdetud minimaalse ja maksimaalse vererõhulanguse suhe oli Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg ja Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg puhul vastavalt 68% ja 76%. Manustamisel üks kord päevas ei tekkinud toime maksimumil ülemäärast vererõhu langust ja saavutati ohutu ja efektiivne vererõhu langus 24 tunniks.

Irbesartaani lisamine ravile patsientidel, kelle vererõhk ei olnud adekvaatselt kontrollitud ainult 25 mg hüdroklorotiasiidiga, andis täiendava platseebo-korrigeeritud süstoolse/diastoolse vererõhu languse 11,1/7,2 mmHg.

Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni vererõhku langetav toime ilmneb pärast esimest annust, muutub oluliseks 1...2 nädala pärast ja saavutab maksimumi 6...8 nädalaks. Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi toime püsis pikaajalistes järeluuringutes üle aasta. Tagasilöögi-hüpertensiooni ei ole täheldatud ei eraldi manustatud irbesartaani ega hüdroklorotiasiidiga, kuigi vastavaid uuringuid Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'iga ei ole tehtud.

Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni toimet haigestumusele ja suremusele ei ole uuritud. Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et pikaajaline ravi hüdroklorotiasiidiga vähendab kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse riski.

Ravivastus Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'ile ei sõltu vanusest ega soost. Nagu ka teiste reniini-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega, on ka ravivastus irbesartaani monoterapiale hüpertensiooniga mustanahalistel patsientidel märkimisväärselt väiksem. Kui irbesartaani manustatakse väikese annuse hüdroklorotiasiidiga (nt 12,5 mg päevas), on antihüpertensiivne toime mustanahalistele patsientidele lähedane mitte-mustanahalistega.

Raske hüpertensiooni (defineeritud kui SeDBP $\geq$ 110 mmHg) esmases ravis hinnati Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i efektiivsust ja ohutust multitsentrilises randomiseeritud topeltpimendatud

aktiivse kontrollrühmaga 8 nädalat väldanud paralleelrühmadega uuringus. Suhtes 2:1 randomiseeriti kokku 697 patsienti saama kas 150 mg/12,5 mg irbesartaani/hüdroklorotiasiidi või 150 mg irbesartaani, mille annus tuli (enne kui hinnati ravivastust madalamale annusele) ühe nädala möödudes suurendada vastavalt kuni 300 mg/25 mg irbesartaani/hüdroklorotiasiidi või 300 mg irbesartaani.

Värvatutest 58% olid meessoost. Patsientide keskmine vanus oli 52,5 aastat, 13% neist oli ≥ 65 -aastased ning vaid 2% olid ≥ 75 -aastased. Diabeet esines 12%, hüperlipideemia 34% ning kõige sagedasema kardiovaskulaarse haigusena stabiilne stenokardia 3,5% uuringus osalenutest.

Uuringu esmaseks eesmärgiks oli võrrelda patsientide osakaale, kellel diastoolne vererõhk istudes alanes ravieesmärgini (SeDBP < 90 mmHg) uuringu viiendaks ravinädalaks. Kombinatsioonravi rühmas saavutas ravieesmärgi, SeDBP < 90 mmHg enne ravimi manustamist, 47,2% patsientidest võrreldes 33,2% irbesartaani rühmas ($p = 0,0005$). Keskmine ravieelne vererõhk oli ligikaudu 172/113 mmHg mõlemas rühmas ning SeSBP/SeDBP alanes uuringu viiendaks ravinädalaks vastavalt 30,8/24,0 mmHg ja 21,1/19,3 mmHg võrra irbesartaan/hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani rühmas ($p < 0,0001$).

Kombinatsioonravirühmas teatatud kõrvaltoimete tüübid ja sagedus oli sarnane kõrvaltoimete profiiliga monoravi saanud patsientidel. Süngoobi esinemisest ei teatatud 8-nädalase raviperioodi kestel kummaski ravirühmas. Kombinatsioonravi ja monoterapia rühmas esines kõrvalnähtuna hüpotensioon vastavalt 0,6% ja 0% ning pearinglus 2,8% ja 3,1% patsientidest.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani koosmanustamine ei mõjuta kummagi komponendi farmakokineetikat.

Irbesartaan ja hüdroklorotiasiid on suu kaudu manustatavad ained ega vaja toime avaldumiseks biotransformatsiooni organismis. Irbesartaan Hydrochlorothiazide BMS'i suukaudse manustamise järel on biosaadavus 60...80% irbesartaani ja 50...80% hüdroklorotiasiidi puhul. Toit ei mõjuta Irbesartaan Hydrochlorothiazide BMS'i biosaadavust. Ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas saavutatakse irbesartaani puhul 1,5...2 tundi ja hüdroklorotiasiidi puhul 1...2,5 tundi pärast suukaudset manustamist.

Irbesartaan seondub plasmavalkudega umbes 96% ulatuses; vererakkudega seondumine on ebaoluline. Irbesartaani jaotusruumala on 53...93 liitrit. Hüdroklorotiasiid seondub plasmavalkudega umbes 68% ulatuses, jaotusruumala on 0,83...1,14 l/kg.

Irbesartaani farmakokineetika on annusvahemikus 10...600 mg lineaarne ja annusega proportsionaalne. Üle 600 mg (2-kordne maksimaalne soovitatud annus) suukaudse annuse manustamisel oli imendumise suurenemine proportsionaalsest väiksem, selle nähtuse mehhanism ei ole selge. Organismi kogukliirens ja renaalne kliirens olid vastavalt 157...176 ja 3...3,5 ml/min. Irbesartaani täieliku eliminatsiooni poolväärtusaeg on 11...15 tundi. Manustamisel üks kord ööpäevas saabub püsikontsentratsioon plasmas 3 päeva pärast ravi alustamist. Kestval üks kord ööpäevas manustamisel täheldati vähest irbesartaani kumuleerumist plasmas ($< 20\%$). Uuringus täheldati hüpertensiooniga naispatsientidel pisut suuremat plasmakontsentratsiooni. Kuid irbesartaani poolväärtusaegades ja kumulatsioonis erinevusi ei esinenud. Annuse kohandamine naispatsientidel ei ole vajalik. Irbesartaani AUC ja $C_{\max}$ olid pisut suuremad eakatel patsientidel (≥ 65 -aastastel) kui noorematel isikutel (18...40 aastastel). Lõplik poolväärtusaeg ei olnud märkimisväärselt muutunud. Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Hüdroklorotiasiidi keskmine plasma poolväärtusaeg varieerub 5...15 tunnini.

Märgistatud ^{14}C irbesartaani suukaudse või intravenoosse manustamise järgselt oli 80...85% ringlevast plasma radioaktiivsusest tuvastatav muutumata irbesartaanina. Irbesartaan metaboliseeritakse maksas glükuroniseerimise ja oksüdeerimise teel. Peamiseks ringlevaks metaboliidiks on irbesartaanglükuroniid (umbes 6%). *In vitro* uuringud näitavad, et irbesartaan oksüdeeritakse peamiselt tsütokroom P450 isoensüümi CYP2C9, tühisel määral ka CYP3A4 poolt. Irbesartaan ja selle metaboliidid erituvad nii sapi kui neerude kaudu. Nii peroraalsel kui ka intravenoosel ^{14}C irbesartaani

manustamisel, on umbes 20% radioaktiivsusest määratav uriinis, ülejäänud roojas. Vähem kui 2% manustatud annusest eritub uriiniga muutumatu irbesartaanina. Hüdroklorotiasiid ei metaboliseeru, vaid eritub kiirelt neerude kaudu. Vähemalt 61% suukaudsest annusest elimineerub neerude kaudu 24 tunni jooksul muutumatult. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri, kuid mitte hematoentsefaalbarjääri, ning eritub rinnapiima.

Neerupuudulikkus: irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt neerupuudulikkusega või hemodialüsitavatel patsientidel. Irbesartaan ei ole hemodialüüsiga organismist eemaldatav. Patsientidel kreatiniinikliirensiga < 20 ml/min, pikeneb hüdroklorotiasiidi poolväärtusaeg plasmas 21 tunnini.

Maksapuudulikkus: irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt kerge ja keskmise raskusega maksatsirroosiga patsientidel. Raske maksapuudulikkusega patsientidega ei ole uuringuid läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Irbesartaan/hüdroklorotiasiid: irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni potentsiaalset toksilisust hinnati rottidel ja makaakidel kuni 6 kuud väldanud uuringutes. Toksilisi ilminguid, mis võiksid omada tähendust inimese juures ei täheldatud. Järgmisi muutusi, mida täheldati irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonis annustes 10/10 ja 90/90 mg/kg/päevas saanud rottidel ja makaakidel, ka ühega neist kahest ravimist ja/või tekkisid need sekundaarselt vererõhulangusele (märkimisväärsed toksikoloogilisi koostoimeid ei täheldatud):

- neerude muutused, mida iseloomustab urea ja kreatiniini seerumikontsentratsiooni kerge tõus ja jukstaglomerulaaraparaadi hüperplaasia/hüpertroofia, mis on irbesartaani ja reniin-angiotensiin süsteemi koostoime otsene tagajärg;
- kerged muutused erütrotsüütide parameetrites (erütrotsüütide arv, hemoglobiin, hematokrit);
- mõnel rottil täheldati mao värvuse muutust, haavandeid ja maolimaskestast nekroosikoldeid 6-kuulises toksilisuse uuringus irbesartaaniga annuses 90 mg/kg/päevas, hüdroklorotiasiidiga annuses 90 mg/kg/päevas ja irbesartaan/hüdroklorotiasiidiga 10/10 mg/kg/päevas. Neid kahjustusi ei täheldatud makaakidel;
- hüdroklorotiasiidi toime tõttu seerumi kaaliumisisalduse langus, mida sai osaliselt ära hoida, kui hüdroklorotiasiidi manustati kombinatsioonis irbesartaaniga.

Enamus ülaltoodud toimeid tekib irbesartaani farmakoloogilise aktiivsuse tõttu (angiotensiin-II blokeerimisest tingitud reniini vabanemise pärssimine, koos reniini tootvate rakkude stimulatsiooniga) ja ilmneb samuti AKE inhibiitoritega. Nendel leidudel ei ole mingit seost irbesartaani/hüdroklorotiasiidi terapeutiliste annuste kasutamisega inimestel.

Teratogeenset toimet ei täheldatud, kui emastele rottidel manustati kombineeritult irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi toksilises annuses. Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni toimeid fertiilsusele loomuuuringutes ei hinnatud, kuna ei ole alust arvata, et inimesel või loomal tekiks kõrvaltoimeid fertiilsusele kas irbesartaani või hüdroklorotiasiidi eraldi manustamisel. Siiski on teine angiotensiin-II antagonist eraldi manustatuna mõjutanud loomadel fertiilsuse näitajaid. Selline leid teise angiotensiin-II antagonistiga esines isegi väiksemate annuste korral manustatuna kombinatsioonis hüdroklorotiasiidiga.

Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni manustamisel ei täheldatud mutageenset ega klastogeenset toimet. Kartsinogeenset toimet irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombineeritud manustamisel ei ole loomkatsetes uuritud.

Irbesartaan: teadaolevalt ei ole kliiniliselt kasutatavate annuste puhul ühtki ebanormaalselt süsteemset või sihtorganile toksilist toimet ilmnenu. Mittekliinilistes ohutusuuringutes tekitasid irbesartaani suured annused (≥ 250 mg/kg/ööpäevas rottidel ja ≥ 100 mg/kg/ööpäevas makaakidel) languse punavereliblede näitajates (erütrotsüütide arv, hemoglobiin, hematokrit). Irbesartaani väga suurte annuste (≥ 500 mg/kg/ööpäevas) kasutamisel tekkisid rottidel ja makaakidel neerudes degeneratiivsed muutused (nt interstitsiaalne nefriit, tubulaarne distensioon, basofiilsed tuubulid, plasma urea ja kreatiniini sisalduse tõus), mis arvatakse tekkivat sekundaarsena ravimi

hüpotensiivsele toimele ja viivad neeruperfusiooni alanemisele. Lisaks tekitab irbesartaan jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiat/hüpertroofiat (rottidel annuses ≥ 90 mg/kg/ööpäevas, makaakidel ≥ 10 mg/kg/ööpäevas). Kõik need muutused arvatakse olevat seotud irbesartaani farmakoloogilise toimega. Irbesartaani terapeutilised annused inimesel ei paista omavat jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiale/hüpertroofiale mingit tähendust.

Mutageenset, klastogeenset ega kartsinogeenset toimet ei ole täheldatud.

Loomkatsed irbesartaaniga näitasid roti lootel mööduvat toksilist toimet (neeruvaagna suurenenud kavitatsioon, hüdreureeter või subkutaanne ödeem), mis pärast sündi taandusid. Küülikutel tekkis varane abort annustes, mis on emasorganismile toksiline, ka surmav. Teratogeenset toimet ei täheldatud küülikutel ega rottidel.

Hüdroklorotiasiid: kuigi mõnes katsemudelil leiti ebakindlaid tõendeid genotoksilisusest või kartsinogeensusest, ei ole hüdroklorotiasiidi ulatuslik kasutamiskogemus inimesel näidanud seost kasutamise ja uudismoodustiste tekke suurenemise vahel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalne tselluloos
naatriumkroskarmelloos
laktoosmonohüdraat
magneesiumstearaat
koloidne ränidioksiid
preželatiniseeritud maisitärklis
punane ja kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendis 14 tabletti; 1 PVC/PVDC/Alumiinium blister 14 tabletiga.

Pakendis 28 tabletti; 2 PVC/PVDC/Alumiinium blistrit 14 tabletiga.

Pakendis 56 tabletti; 4 PVC/PVDC/Alumiinium blistrit 14 tabletiga.

Pakendis 98 tabletti; 7 PVC/PVDC/Alumiinium blistrit 14 tabletiga.

Pakendis 56 x 1 tabletti; 7 PVC/PVDC/Alumiinium blistrit 8 x 1 üheannuselises perforeeritud blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/06/369/001-005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloo väljastamise kuupäev: 19. jaanuar 2007.
Müügiloo uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel
<http://www.emea.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 300 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Abiaine:

Üks tablett sisaldab 65,8 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Virsikuvärvi, kaksikkumer, ovaalne, sissepressitud südame kujutis ühel poolel ja sissegraveeritud number 2776 teisel poolel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi.

Fikseeritud annusega kombinatsioon on näidustatud täiskasvanud patsientidele, kellel vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitav irbesartaani või hüdroklorotiasiidiga eraldi võetuna (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i võib võtta üks kord päevas koos toiduga või ilma.

Soovitada võib ka annuse tiitrimist individuaalsete toimeaine komponentidega (st. irbesartaani ja hüdroklorotiasiidiga).

Kliinilisel sobivusel kaalutakse üleminekut monoteraapialt kindlaksmääratud annustes fikseeritud kombinatsioonidele.

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitud hüdroklorotiasiidi või 150 mg irbesartaaniga eraldi võetuna;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhu kontrollimiseks 300 mg irbesartaani või Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg ei ole piisav.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhu kontrollimiseks Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg ei ole piisav.

Suuremaid annused kui 300 mg irbesartaani/25 mg hüdroklorotiasiidi üks kord päevas ei soovitata.

Vajadusel võib Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i manustada koos mõne teise antihüpertensiivse ravimiga (vt lõik 4.5).

Neerupuudulikkus: hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu ei soovitata Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i raske neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidele. Neil patsientidel on lingudiureetikumid eelistatumad kui tiasiidid. Annuse korrigeerimine ei ole vajalik neerukahjustusega patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on ≥ 30 ml/min (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Maksapuudulikkus: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ei ole näidustatud raske maksakahjustusega patsientidele. Maksapuudulikkusega patsientidel tuleb tiasiide kasutada ettevaatusega. Kerge kuni keskmise raskusega maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole vaja Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i annust kohandada. (vt lõik 4.3).

Eakad patsiendid: eakatel patsientidel ei ole Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i annuse korrigeerimine vajalik.

Pediaatrilised patsiendid: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i ei soovitata kasutamiseks lastel ja noorukitel ebapiisavate ohutuse ja efektiivsuse andmete tõttu.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või ravimi ükskõik millise abiaine (vt lõik 6.1) või teiste sulfoonamiidide derivaatide suhtes (hüdroklorotiasiid on sulfoonamiidi derivaat).
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõik 4.4 ja 4.6)
- Raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min)
- Refraktoorne hüpokaleemia, hüperkalteemia
- Raske maksapuudulikkus, biliaarne tsirroos ja kolestaas.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpotensioon - hüpovoleemilised patsiendid: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i on hüpertensiivsetel patsientidel harva seostatud sümptomaatilise hüpotensiooniga, kui puuduvad teised hüpotensiooni riskifaktorid. Sümptomaatiline hüpotensioon võib tekkida vähenenud vedelikumahu ja/või naatriumisaldusega patsientidel, mis on tingitud tugevast diureetikumravist, soola hulga piiramisest dieedis, kõhulahtisusest või oksendamisest. Sellised seisundid tuleb korrigeerida enne ravi alustamist Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'iga.

Neeruarteri stenoos - renovaskulaarne hüpertensioon: bilateraalse neeruarteri stenoosiga või ühe funktsioneeriva neeru arteri stenoosiga patsientide ravimisel angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega või angiotensiin-II retseptorantagonistidega on suurenenud oht raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks. Kuigi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamisel pole sellist reaktsiooni tõendatud, tuleks niisuguste seisundite võimalust arvestada.

Neerupuudulikkus ja neerutrapiantatsioon: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i manustamisel neerufunktsiooni häirega patsientidele on soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi, kreatiniini ja kusiha sisaldust seerumis. Puuduvad kliinilised kogemused Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamisest hiljuti siirdatud neeruga patsientidel. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i ei tohi kasutada raske neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) (vt lõik 4.3). Kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel võib esineda tiasiid-diureetikumidega seotud asoteemiat. Annust ei ole vaja kohandada neerufunktsiooni häirega patsientidel kreatiniini kliirensiga ≥ 30 ml/min. Kerge ja mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirensiga ≥ 30 ml/min kuid < 60 ml/min) tuleb seda fikseeritud annusega ravimikombinatsiooni kasutada ettevaatusega.

Maksapuudulikkus: kahjustunud maksafunktsiooni või progresseeruva maksahaigusega patsientidel tuleks tiasiide kasutada ettevaatlikult, kuna väiksemadki muutused vedeliku ja elektrolüütide tasakaalus võivad põhjustada maksakoomat. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel kliinilised kogemused puuduvad.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofilne kardiomiopaatia: sarnaselt teistele vasodilataatoritele, on vaja olla eriti ettevaatlik aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientide puhul.

Primaarne aldosteronism: primaarse aldosteronismiga patsiendid ei allu tavaliselt antihüpertensiivsele ravile reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi pärssimise kaudu toimivate ravimitega. Seetõttu ei ole Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamine soovitatav.

Ainevahetus ja endokriinsed toimed: tiasiidravi võib häirida glükoositaluvust. Diabeediga patsientidele võib olla vajalik insuliini või suukaudsete diabeediravimite annuse korrigeerimine. Tiasiidravi käigus võib latentne diabeet manifesteeruda.

Tiasiidraviga on seostatud kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõusu, kuigi 12,5 mg annusega, mis sisaldub Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'is, on see oht vähene või puudub.

Mõnel tiasiidravi saaval patsiendil võib tekkida hüperurikeemia või podagra ägenemine.

Elektrolüütide tasakaalu häired: nagu kõigil diureetikumravi saavatel patsientidel, tuleb sobivate intervallidega perioodiliselt määrata seerumi elektrolüütide taset.

Tiasiidid, k.a hüdroklorotiasiid, võivad põhjustada vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häireid (hüpokaleemia, hüponatreemia ja hüpokloreemiline alkaloos). Hoiatavateks vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häirete tunnusteks on: suukuivus, janu, nõrkus, letargia, unisus, rahutus, lihasevalu või krambid, lihasvähitus, hüpotensioon, oliguuria, tahhükardia, seedetraktihäired nagu iiveldus või oksendamine.

Ehkki tiasiid-diureetikumide kasutamisel võib kujuneda hüpokaleemia, võib samaaegne irbesartaani manustamine vähendada diureetikumitest põhjustatud hüpokaleemiat. Hüpokaleemia risk on suurem maksatsirroosiga patsientidel, suure diureesiga patsientidel, suukaudselt ebapiisavalt elektrolüüte saavatel patsientidel ja patsientidel, kes saavad samaaegset ravi kortikosteroididega või AKTH-ga. Tänu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'is sisalduvale irbesartaanile võib vastupidi tekkida hüperkaleemia, eriti neerukahjustuse ja/või südamepuudulikkuse ning diabeedi korral. Riskirühma patsientidel on soovitatav seerumi kaaliumitaseme adekvaatne jälgimine. Kaaliumisäästvate diureetikumide, kaaliumilisandite või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate manustamisel koos Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'iga tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

Irbesartaani hüponatreemiat vähendava või ennetava toime kohta andmed puuduvad. Kloriididefitsiit on tavaliselt kerge ega vaja ravi.

Tiasiidid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ja põhjustada kaltsiumitaseme vahelduvat ning kergelt tõusu seerumis ilma teadaoleva kaltsiumiainevahetuse häireta. Väljendunud hüperkaltsemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi indikaatoriks. Tiasiidide manustamine tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uurimist.

Tiasiidid suurendavad teadaolevalt magneesiumi eritumist uriiniga, mille tulemusena võib kujuneda hüpomagneemia.

Liitium: liitiumi ja Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Dopingutestid: ravimis sisalduv hüdroklorotiasiid võib põhjustada positiivse analüütilise reaktsiooni dopingutestide läbiviimisel.

Üldised: patsientidel, kelle vaskulaarne toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi aktiivsusest (nt südame raskekujulise paispuudulikkuse või neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on ravi seda süsteemi mõjutavate ravimitega nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja angiotensiin-II retseptorite blokaatorid seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria ja harva ägeda neerupuudulikkusega. Nagu ükskõik millise antihüpertensiivse ravimi kasutamisel, võib tugev vererõhu langus isheemilise kardiopaatia või isheemiatõvega patsiendil põhjustada müokardiinfarkti või ajuinfarkti.

Ülitundlikkusreaktsioon hüdroklorotiasiidile võib tekkida nii allergia või bronhiaalastma anamneesiga patsientidel kui ka ilma, kuid tõenäolisem on see sellise anamneesiga patsientidel.

Tiasiid-diureetikumide kasutamisel on esinenud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

Tiasiid-diureetikumide kasutamisel on esinenud fotosensitiivseid reaktsioone (vt lõik 4.8). Kui ravi ajal tekib fotosensitiivne reaktsioon, tuleks soovitada lõpetada ravi. Kui diureetikumi taasmääramine osutub vajalikuks, tuleb soovitada kaitsta katmata kehapiirkonda päikese või kunstliku ultraviolettkiirguse eest.

Rasedus: ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) ei tohi alustada raseduse ajal. Kui ravi jätkamist AIIRA'ga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasedumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne

ravi asendada sellisega, mille ohutusprofiil lubab kasutamist raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada asjakohase alternatiivse raviga (vt lõik 4.3 ja 4.6).

Laktoos: ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, galaktoositalumatuse, galaktoseemia või glükoosgalaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teised antihüpertensiivsed ravimid: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i antihüpertensiivne toime võib tugevneda teiste antihüpertensiivsete preparaatide samaaegsel kasutamisel. Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi (annustes kuni 300 mg irbesartaani/25 mg hüdroklorotiasiidi) on ohutult kasutatud koos teiste antihüpertensiivsete preparaatidega, sh kaltsiumikanali blokaatorid ja beeta-adrenoblokaatorid. Eelnev diureetikumide kasutamine suures annuses võib põhjustada hüpovoleemiat ja riski hüpotensiooni tekkeks, kui ravi alustatakse irbesartaaniga koos või ilma tiasiid-diureetikumita juhul kui kõigepealt ei korrigeerita hüpovoleemiat (vt lõik 4.4).

Liitium: liitiumi ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kooskasutamisel on teatatud liitiumi seerumikontsentratsiooni ja toksilisuse pöördumast suurenemisest. Sarnast toimet irbesartaaniga on siiani kirjeldatud väga harva. Enamgi, liitiumi renaalne kliirens väheneb tiasiidide kasutamisel, seega võib Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamisel liitiumi toksilisuse risk suureneda. Seetõttu on liitiumi ja Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kombineerimine mittesoovitav (vt lõik 4.4). Kui samaaegne manustamine osutub vajalikuks, on soovitatav hoolikalt jälgida liitiumisisaldust seerumis.

Kaaliumisisaldust mõjutavad preparaadid: hüdroklorotiasiidi kaaliumi väljutavat toimet tasakaalustab irbesartaani kaaliumi säästev toime. Hüdroklorotiasiidi toime kaaliumisisaldusele võib olla potentseeritud teiste kaaliumikadu ja hüpokaleemiat soodustavate ravimite poolt (nt teised kaliureetilised diureetikumid, lahtistid, amfoteritsiin, karbenoksoloon, bensüülpenitsilliini naatriumi sool). Ja vastupidi, tuginedes kogemustele reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi toimivate teiste ravimite kasutamisel, samaaegne kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste kaaliumi seerumisisaldust suurendavate ravimite (nt hepariin) kasutamine võib põhjustada kaaliumisisalduse suurenemist seerumis. Sellise riskiga patsientidel tuleb seerumi kaaliumisisaldust asjakohaselt jälgida.

Ravimid, mille toimet mõjutavad kaaliumisisalduse häired: seerumi kaaliumisisalduse regulaarne jälgimine on soovitatav Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i koosmanustamisel ravimitega, mille toimet mõjutavad kaaliumitaseme häired (nt digitaalse glükosiidid, antiarütmikumid).

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid: angiotensiin-II antagonistide samaaegsel manustamisel mitte-steroidsete põletikuvastaste ravimitega (nt selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (> 3 g/päevas) ja mitte-selektiivsed MSPVR-d) võib antihüpertensiivne toime väheneda. Nagu AKE-inhibiitorite, võib ka angiotensiin-II antagonistide ja MSPVR-ite kooskasutamine põhjustada neerufunktsiooni halvenemise riski suurenemist, sealhulgas võimalikku ägedat neerupuudulikkust ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemist eeskätt eelnevalt nõrgenenud neerufunktsiooniga patsientidel. Eriti eakatel nõuab kombinatsiooni manustamine ettevaatust. Patsient peab olema eelnevalt adekvaatselt hüdreeritud ja tuleks kaaluda neerufunktsiooni jälgimist kaasneva ravi alustamisel ning perioodiliselt pärast seda.

Lisainformatsioon irbesartaani koostoimete kohta: hüdroklorotiasiid ei mõjutanud kliinilistes uuringutes irbesartaani farmakokineetikat. Irbesartaan metaboliseerub peamiselt CYP2C9 vahendusel ja vähemal määral moodustades glukuroniidi. Irbesartaani manustamisel koos varfariiniga, ravimiga, mis metaboliseerub CYP2C9 kaudu ei ilmnunud märkimisväärsed farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid. CYP2C9 indutseerijate, nagu näiteks rifampitsiin mõju irbesartaani farmakokineetikale ei ole hinnatud. Irbesartaani samaaegne manustamine ei mõjutanud digoksiini farmakokineetikat.

Lisainformatsioon hüdroklorotiasiidi koostoimete kohta: samaaegsel manustamisel võivad järgmised ravimid anda koostoimeid tiasiid-diureetikumidega:

Alkohol: ortostaatiline hüpotensioon võib tugevneda;

Antidiabeetilised ravimid (suukaudsed ja insuliin): võib osutuda vajalikuks antidiabeetilise ravimi annuse korrigeerimine (vt lõik 4.4);

Kolestüramiin ja kolestipool vaigud: anioonsete ioonvahetusvaikude juuresolekul hüdroklorotiasiidi imendumine häirub;

Kortikosteroidid, AKTH: võib süveneda elektrolüütide defitsiit, eriti hüpokaleemia;

Digitaalse glükosiidid: tiasiidide poolt põhjustatud hüpokaleemia või hüpomagneseemia soodustavad digitaalsest indutseeritud südame rütmihäirete teket (vt lõik 4.4);

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid: mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite manustamine võib mõnel patsiendil vähendada tiasiid-diureetikumi diureetilist, natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet;

Vasopressiivsed amiinid (nt noradrenaliin): vasopressiivsete amiinide toime võib väheneda, kuid mitte tasemeni, mis välistaks nende kasutamist;

Mittedepolariseerivad müorelaksandid (nt tubokurariin): hüdroklorotiasiid võib tugevdada mittedepolariseerivate skeetilihasrelaksantide toimet;

Podagravastased ravimid: hüdroklorotiasiidi kusihaape seerumisisaldust tõstva toime tõttu võib vajalikuks osutuda podagravastaste ravimite annuse korrigeerimine. Probenetsiidi või sulfiinipürasooni annuse suurendamine võib osutuda vajalikuks. Koosmanustamine tiasiid-diureetikumidega võib suurendada ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust allopurinoolile;

Kaltsiumisoolad: tiasiid-diureetikumid võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse tõusu ekskretsiooni vähendamise kaudu. Kui kaltsiumilisandeid või kaltsiumisäästavaid ravimeid (nt ravi vitamiiniga D) on vajalik määrata, võib vajalikuks osutuda kaltsiumi seerumitaseme jälgimine ja kaltsiumi annuse kohandamine;

Muud koostoimed: tiasiidid võivad tugevdada beeta-blokaatorite ja diasoksiidi hüperglükeemilist toimet. Antikoliinergilised preparaadid (nt atropiin, biperideen) võivad suurendada tiasiiditüüpi diureetikumide biosaadavust, vähendades mao-sooletrakti motoorikat ja mao tühjenemise kiirust. Tiasiidid võivad suurendada amantadiini kõrvaltoimete tekkimise ohtu. Tiasiidid võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat) eliminatsiooni neerude kaudu ja suurendada nende müelosupressiivset toimet.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus:

AIIRA ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). AIIRA kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised andmed ei võimalda üheselt määrata riski teratogeensuse tekkeks AKE inhibiitorite kasutamisel raseduse esimesel trimestril, sellegipoolest ei saa ka välistada selle riski vähest suurenemist. Kuivõrd usaldusväärsed epidemioloogilised andmed angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) seotud riskist puuduvad, võivad sarnased ohud olla seotud ka selle ravimiklassiga. Kui ravi jätkamist ARB'iga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasestumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutus raseduse ajal on tõestatud. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada muu asjakohase raviga.

Ravi AIIRA'ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimesel teadaolevalt fetotoksilisust (neerufunktsiooni nõrgenemine, oligohüdramnion, kolju luustumise peetus) ning toksilisust vastsündinul (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui AIIRA on kasutatud raseduse teisel trimestril või hiljem on soovitatav sonograafiliselt kontrollida loote neerufunktsiooni ja koljut.

Imikut, kelle ema on kasutanud AIIRA tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Tiasiidid läbivad platsentaarbarjääri ja ilmnevad nabaväädi veres. Nad võivad põhjustada platsentaarse perfusiooni langust, loote elektrolüütide tasakaaluhäireid ja võimalik ka teisi, täiskasvanutel tekkivaid reaktsioone. Ema tiasiidravil on kirjeldatud neonataalse trombotsütopeeniat või loote või neonataalse ikteruse juhtumeid. Kuna Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sisaldab hüdroklorotiasiidi, ei ole selle kasutamine raseduse esimese trimestri ajal soovitatud. Juba raseduse planeerimise ajal tuleb ravi vahetada välja sobiva vastu.

Imetamine:

Kuivõrd andmeid Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamisest imetamise ajal ei ole, ei ole soovitatav Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i siis kasutada ning eelistada tuleks ravimit, mille ohutusprofiil lubab kasutamist imetamise ajal, eriti kui rinnaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Farmakodünaamiliste omaduste põhjal ei ole tõenäoline, et Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS seda mõjutaks. Autojuhtimisel või masinate käsitsemisel tuleb arvesse võtta, et hüpertensiooni ravi ajal võivad aegajalt tekkida pearinglus või väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon:

Spontaanselt teatatud või platseebo-kontrolliga uuringutes erinevate annustega 898 hüpertensiivsel patsiendil esinenud kõrvaltoimed (annuste vahemik: 37,5 mg/6,25 mg kuni 300 mg/25 mg irbesartaani/hüdroklorotiasiidi) ning spontaanselt teatatud kõrvaltoimed on toodud Tabelis 1.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt:

väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: Platseebo-kontrolliga uuringutest ning spontaanselt teatatud kõrvaltoimed*

<i>Uuringud:</i>	Sage:	uurea (BUN), kreatiniini ja kreatiinkinaasi tõus
	Aeg-ajalt:	seerumi kaaliumi- ja naatriumisisalduse langus
<i>Südame häired:</i>	Aeg-ajalt:	minestus, hüpotensioon, tahhükardia, tursed
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	Sage:	pearinglus
	Aeg-ajalt:	ortostaatiline pearinglus
	Teadmata:	peavalu
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused:</i>	Teadmata:	tinnitus
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	Teadmata:	köha
<i>Seedetrakti häired:</i>	Sage:	iiveldus/oksendamine

	Aeg-ajalt:	kõhulahtisus
	Teadmata:	düspepsia, düsgeusia
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	Sage:	urineerimishäired
	Teadmata:	neerufunktsiooni kahjustus, sealhulgas neerupuudulikkus üksikutel riskirühma patsientidel (vt lõik 4.4)
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:</i>	Aeg-ajalt:	jäsemete turse
	Teadmata:	artralgia, müalgia
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	Teadmata:	hüperkaleemia
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	Aeg-ajalt:	naha punetus
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Sage:	väsimus
<i>Immuunsüsteemi häired:</i>	Teadmata:	ülitundlikkusreaktsioonid nagu angioödeem, lööve, urtikaaria
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	Teadmata:	hepatiit, muutused maksafunktsiooni näitajates
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:</i>	Aeg-ajalt:	seksuaaldüsfunktsioon, libiido muutused

*Spontaanselt teatatud kõrvaltoimete sagedus on märgitud "Teadmata".

Lisainformatsioon üksikkomponentide kohta: lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele kombineeritud ravimi kohta on kõrvaltoimeid eelnevalt teatatud kumagi üksikkomponenti kohta, mis võivad olla ka Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i potentsiaalseteks kõrvaltoimeteks. Tabelites 2 ja 3 on toodud Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i komponentide kohta teatatud kõrvaltoimed.

Tabel 2: Kõrvaltoimed, mis on teatatud vaid **irbesartaani** kasutamisel

<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Aeg-ajalt:	vahu ümber
---	------------	------------

Tabel 3: Kõrvaltoimed (sõltumata seosest ravimiga), mis on teatatud vaid **hüdroklorotiasiidi** kasutamisel

<i>Uuringud:</i>	Teadmata	elektrolüütide tasakaaluhäired (sh. hüpokaleemia ja hüponatreemia, vt lõik 4.4), hüperurikeemia, glükoosuria, hüperglükeemia, kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõus
<i>Südame häired:</i>	Teadmata	südame arütmia
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i>	Teadmata	aplastiline aneemia, luuüdi depressioon, neutropeenid/agranulotsütoos, hemolüütiline aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenid
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	Teadmata	vertiigo, paresteesia, kerge pearinglus, rahutus
<i>Silma kahjustused:</i>	Teadmata	mööduv hägusnägemine, ksantopsia
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	Teadmata	respiratoorne distress (k.a pneumoniit ja kopsuturse)
<i>Seedetrakti häired:</i>	Teadmata	pankreatiit, anoreksia, diarröa, kõhukinnisus, maoärritus, siaaladeniit, isu kaotus
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	Teadmata	interstitsiaalne nefriit, neerufunktsiooni häired
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	Teadmata	anafülaktilised reaktsioonid, toksiline epidermaalne nekrolüüs, nekrotiseeriv angiit (vaskuliit, kutaanne vaskuliit), erütematoosse luupuse-sarnased nahareaktsioonid, lööve, erütematoosse

		luupuse nahavormi ägenemine, fotosensitiivsed reaktsioonid, lööve, nõgestõbi
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:</i>	Teadmata	nõrkus, lihasspasmid
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	Teadmata	posturaalne hüpotensioon
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Teadmata	palavik
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	Teadmata	ikterus (intrahepaatiline kolestaatiline kollasus)
<i>Psühhiaatrilised häired:</i>	Teadmata	depressioon, unehäired

Hüdroklorotiasiidi annusest sõltuvad kõrvaltoimed (eeskätt elektrolüütide tasakaaluhäired) võivad süveneda hüdroklorotiasiidi annuse tiitrimisel.

4.9 Üleannustamine

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i üleannustamise kohta puudub konkreetne informatsioon. Patsiendid peavad olema pideva järelevalve all, ravi on sümptomaatiline ja toetav. Ravi sõltub ravimi võtmisest möödunud ajast ja sümptomite tõsidusest. Soovitavate ravivõtete hulka kuuluvad oksendamise esilekutsumine ja/või maoloputus. Üleannustamise korral võib olla abiks ka aktiveeritud süsi. Sageli tuleb kontrollida seerumi elektrolüütide ja kreatiniini sisaldust. Hüpotensiooni korral tuleb patsient asetada selili asendisse, kiiresti asendada soolade ja vedeliku kadu.

Irbesartaani tõenäolisemad üleannuse avaldumisevormid on hüpotensioon ja tahhükardia, võib esineda ka bradükardiat.

Hüdroklorotiasiidi üleannustamist seostatakse elektrolüütide kaotuse tekkimise (hüpokaleemia, hüpokloreemia, hüponatreemia) ja ülemäärasest diureesist tingitud dehüdratsiooniga. Kõige sagedasemaks tunnuseks ja sümptomiks üledoseerimisel on iiveldus ja somnolentsus. Hüpokaleemia võib põhjustada lihasspasme ja/või vallandada südame rütmihäireid, mida on seostatud ka samaaegselt kasutatavate südameglükosiidide või teatud antiarütmikumide toimega.

Irbesartaan ei ole hemodialüüsitav. Hüdroklorotiasiidi eritumise määr hemodialüüsiga ei ole teada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: angiotensiin-II antagonist, kombinatsioonid
ATC-kood: C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS on angiotensiin-II retseptori antagonist irbesartaani ja tiasiidi diureetikumi hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravim. Toimeainete kombineerimisel saavutatakse aditiivne antihüpertensiivne toime, mis alandab vererõhku enam kui kumbki komponent eraldi.

Irbesartaan on tugevatoimeline, suukaudselt aktiivne, selektiivne angiotensiin-II retseptori (alatüüp AT₁) antagonist. Tõenäoliselt blokeerib see kõik angiotensiin-II AT₁-retseptoriga seotud toimed, olenemata angiotensiin-II päritolust või sünteesi teest. Angiotensiin-II (AT₁) retseptorite selektiivne antagonism põhjustab plasmas reniini ja angiotensiin-II sisalduse suurenemist ning aldosterooni plasmakontsentratsiooni vähenemist. Irbesartaani soovitatud annuste manustamisel monoterapiaplane ei muutu seerumi kaaliumisisaldus märkimisväärselt patsientidel elektrolüütide tasakaaluhäirete riskita (vt lõik 4.4 ja 4.5). Irbesartaan ei inhibeeri AKE (kininaas-II), mis genereerib angiotensiin-II ja lammutab bradükiniini inaktiivseteks metaboliitideks. Irbesartaani toimimiseks ei ole vajalik metaboolne aktivatsioon.

Hüdroklorotiasiid on tiasiid-diureetikum. Tiasiidide hüpertensiivse toime mehhanism ei ole täielikult teada. Tiasiidid mõjutavad neerudes elektrolüütide reabsorptsiooni tubulaarmehhanismi, suurendades otseselt naatriumi ja kloriidide ekskretsiooni enam-vähem võrdses koguses. Hüdroklorotiasiidi diureetiline toime vähendab plasmamahtu, suurendab plasma reniini aktiivsust, suurendab aldosterooni sekretsiooni, misjärel suureneb kaaliumi ja vesinikkarbonaadi kaotus uriiniga ja väheneb seerumi kaaliumisisaldus. Eeldatavasti reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi blokeerumise tõttu, peatab irbesartaani samaaegne manustamine nendest diureetikumidest põhjustatud kaaliumikaotuse. Hüdroklorotiasiidi diureetiline toime algab 2 tundi pärast manustamist, maksimumtoime esineb 4 tundi pärast manustamist, kusjuures toime kestab ligikaudu 6...12 tundi.

Hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani kombineerimine terapeutilises annusevahemikus toob kaasa annusest sõltuva aditiivse vererõhu languse. 12,5 mg hüdroklorotiasiidi lisamine 300 mg irbesartaanile üks kord päevas patsientidele, kellel ainult 300 mg irbesartaaniga ei saavutatud piisavat ravitoimet, saavutati täiendav platseebo-korrigeeritud diastoolse vererõhu langus kuni 6,1 mmHg (24 tundi pärast annustamist). Kombinatsioon 300 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi tekitab üldiselt kuni 13,6/11,5 mmHg platseebo-korrigeeritud süstoolse/diastoolse vererõhu languse.

Piiratud ulatusega kliinilised andmed (7 patsienti 22-st) osutavad, et patsientidel, kelle vererõhk ei olnud kontrollitud 300 mg/12,5 mg kombinatsiooniga võib saada ravivastuse annuse tiitrimisel kuni 300 mg/25 mg. Sellistel patsientidel täheldati nii süstoolse kui ka diastoolse vererõhu täiendavat alanemist (vastavalt 13,3 ja 8,3 mm Hg).

Kerge ja mõõduka hüpertensiooniga patsientidele üks kord päevas annustatuna annab 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi keskmise süstoolse/diastoolse platseebo-korrigeeritud vererõhu languse kuni 12,9/6,9 mmHg (24 tundi pärast annustamist). Toime maksimum esineb 3...6 tunnil. Ambulatoorse vererõhumonitooringu abil hinnates annab 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi kombinatsioon üks kord päevas manustatuna 24 tundi püsiva vererõhu languse keskmise 24-tunnise platseebo-korrigeeritud süstoolse/diastoolse vererõhu langusega kuni 15,8/10,0 mmHg. Ambulatoorsel vererõhumonitooringul oli Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i 150 mg/12,5 mg minimaalse ja maksimaalse vererõhulanguse suhe 100%. Vastuvõtu ajal mansettaparaadiga mõõdetud minimaalse ja maksimaalse vererõhulanguse suhe oli Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg ja Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg puhul vastavalt 68% ja 76%. Manustamisel üks kord päevas ei tekkinud toime maksimumil ülemääraast vererõhu langust ja saavutati ohutu ja efektiivne vererõhu langus 24 tunniks.

Irbesartaani lisamine ravile patsientidel, kelle vererõhk ei olnud adekvaatselt kontrollitud ainult 25 mg hüdroklorotiasiidiga, andis täiendava platseebo-korrigeeritud süstoolse/diastoolse vererõhu languse 11,1/7,2 mmHg.

Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni vererõhku langetav toime ilmneb pärast esimest annust, muutub oluliseks 1...2 nädala pärast ja saavutab maksimumi 6...8 nädalaks. Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi toime püsis pikaajalistes järeluuringutes üle aasta. Tagasilöögi-hüpertensiooni ei ole täheldatud ei eraldi manustatud irbesartaani ega hüdroklorotiasiidiga, kuigi vastavaid uuringuid Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'iga ei ole tehtud.

Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni toimet haigestumusele ja suremusele ei ole uuritud. Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et pikaajaline ravi hüdroklorotiasiidiga vähendab kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse riski.

Ravivastus Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'ile ei sõltu vanusest ega soost. Nagu ka teiste reniini-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega, on ka ravivastus irbesartaani monoterapiale hüpertensiooniga mustanahalistel patsientidel märkimisväärselt väiksem. Kui irbesartaani manustatakse väikese annuse hüdroklorotiasiidiga (nt 12,5 mg päevas), on antihüpertensiivne toime mustanahalistele patsientidele lähedane mitte-mustanahalistega.

Raske hüpertensiooni (defineeritud kui SeDBP $\geq$ 110 mmHg) esmases ravis hinnati Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i efektiivsust ja ohutust multitsentrilises randomiseeritud topeltpimendatud

aktiivse kontrollrühmaga 8 nädalat väldanud paralleelrühmadega uuringus. Suhtes 2:1 randomiseeriti kokku 697 patsienti saama kas 150 mg/12,5 mg irbesartaani/hüdroklorotiasiidi või 150 mg irbesartaani, mille annus tuli (enne kui hinnati ravivastust madalamale annusele) ühe nädala möödudes suurendada vastavalt kuni 300 mg/25 mg irbesartaani/hüdroklorotiasiidi või 300 mg irbesartaani.

Värvatutest 58% olid meessoost. Patsientide keskmine vanus oli 52,5 aastat, 13% neist oli ≥ 65 -aastased ning vaid 2% olid ≥ 75 -aastased. Diabeet esines 12%, hüperlipideemia 34% ning kõige sagedasema kardiovaskulaarse haigusena stabiilne stenokardia 3,5% uuringus osalenutest.

Uuringu esmaseks eesmärgiks oli võrrelda patsientide osakaale, kellel diastoolne vererõhk istudes alanes ravieesmärgini (SeDBP < 90 mmHg) uuringu viiendaks ravinädalaks. Kombinatsioonravi rühmas saavutas ravieesmärgi, SeDBP < 90 mmHg enne ravimi manustamist, 47,2% patsientidest võrreldes 33,2% irbesartaani rühmas ($p = 0,0005$). Keskmine ravieelne vererõhk oli ligikaudu 172/113 mmHg mõlemas rühmas ning SeSBP/SeDBP alanes uuringu viiendaks ravinädalaks vastavalt 30,8/24,0 mmHg ja 21,1/19,3 mmHg võrra irbesartaan/hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani rühmas ($p < 0,0001$).

Kombinatsioonravirühmas teatatud kõrvaltoimete tüübid ja sagedus oli sarnane kõrvaltoimete profiiliga monoravi saanud patsientidel. Süngoobi esinemisest ei teatatud 8-nädalase raviperioodi kestel kummaski ravirühmas. Kombinatsioonravi ja monoterapia rühmas esines kõrvalnähtuna hüpotensioon vastavalt 0,6% ja 0% ning pearinglus 2,8% ja 3,1% patsientidest.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani koosmanustamine ei mõjuta kummagi komponendi farmakokineetikat.

Irbesartaan ja hüdroklorotiasiid on suu kaudu manustatavad ained ega vaja toime avaldumiseks biotransformatsiooni organismis. Irbesartaan Hydrochlorothiazide BMS'i suukaudse manustamise järel on biosaadavus 60...80% irbesartaani ja 50...80% hüdroklorotiasiidi puhul. Toit ei mõjuta Irbesartaan Hydrochlorothiazide BMS'i biosaadavust. Ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas saavutatakse irbesartaani puhul 1,5...2 tundi ja hüdroklorotiasiidi puhul 1...2,5 tundi pärast suukaudset manustamist.

Irbesartaan seondub plasmavalkudega umbes 96% ulatuses; vererakkudega seondumine on ebaoluline. Irbesartaani jaotusruumala on 53...93 liitrit. Hüdroklorotiasiid seondub plasmavalkudega umbes 68% ulatuses, jaotusruumala on 0,83...1,14 l/kg.

Irbesartaani farmakokineetika on annusvahemikus 10...600 mg lineaarne ja annusega proportsionaalne. Üle 600 mg (2-kordne maksimaalne soovitatud annus) suukaudse annuse manustamisel oli imendumise suurenemine proportsionaalsest väiksem, selle nähtuse mehhanism ei ole selge. Organismi kogukliirens ja renaalne kliirens olid vastavalt 157...176 ja 3...3,5 ml/min. Irbesartaani täieliku eliminatsiooni poolväärtusaeg on 11...15 tundi. Manustamisel üks kord ööpäevas saabub püsikontsentratsioon plasmas 3 päeva pärast ravi alustamist. Kestval üks kord ööpäevas manustamisel täheldati vähest irbesartaani kumuleerumist plasmas ($< 20\%$). Uuringus täheldati hüpertensiooniga naispatsientidel pisut suuremat plasmakontsentratsiooni. Kuid irbesartaani poolväärtusaegades ja kumulatsioonis erinevusi ei esinenud. Annuse kohandamine naispatsientidel ei ole vajalik. Irbesartaani AUC ja $C_{\max}$ olid pisut suuremad eakatel patsientidel (≥ 65 -aastastel) kui noorematel isikutel (18...40 aastastel). Lõplik poolväärtusaeg ei olnud märkimisväärselt muutunud. Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Hüdroklorotiasiidi keskmine plasma poolväärtusaeg varieerub 5...15 tunnini.

Märgistatud ^{14}C irbesartaani suukaudse või intravenoosse manustamise järgselt oli 80...85% ringlevast plasma radioaktiivsusest tuvastatav muutumata irbesartaanina. Irbesartaan metaboliseeritakse maksas glükuroniseerimise ja oksüdeerimise teel. Peamiseks ringlevaks metaboliidiks on irbesartaanglükuroniid (umbes 6%). *In vitro* uuringud näitavad, et irbesartaan oksüdeeritakse peamiselt tsütokroom P450 isoensüümi CYP2C9, tühisel määral ka CYP3A4 poolt. Irbesartaan ja selle metaboliidid erituvad nii sapi kui neerude kaudu. Nii peroraalsel kui ka intravenoosel ^{14}C irbesartaani

manustamisel, on umbes 20% radioaktiivsusest määratav uriinis, ülejäänud roojas. Vähem kui 2% manustatud annusest eritub uriiniga muutumatu irbesartaanina. Hüdroklorotiasiid ei metaboliseeru, vaid eritub kiirelt neerude kaudu. Vähemalt 61% suukaudsest annusest elimineerub neerude kaudu 24 tunni jooksul muutumatu. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri, kuid mitte hematoentsefaalbarjääri, ning eritub rinnapiima.

Neerupuudulikkus: irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt neerupuudulikkusega või hemodialüsitavatel patsientidel. Irbesartaan ei ole hemodialüüsiga organismist eemaldatav. Patsientidel kreatiniinikliirensiga < 20 ml/min, pikeneb hüdroklorotiasiidi poolväärtusaeg plasmas 21 tunnini.

Maksapuudulikkus: irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt kerge ja keskmise raskusega maksatsirroosiga patsientidel. Raske maksapuudulikkusega patsientidega ei ole uuringuid läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Irbesartaan/hüdroklorotiasiid: irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni potentsiaalset toksilisust hinnati rottidel ja makaakidel kuni 6 kuud väldanud uuringutes. Toksilisi ilminguid, mis võiksid omada tähendust inimese juures ei täheldatud. Järgmisi muutusi, mida täheldati irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonis annustes 10/10 ja 90/90 mg/kg/päevas saanud rottidel ja makaakidel, ka ühega neist kahest ravimist ja/või tekkisid need sekundaarselt vererõhulangusele (märkimisväärsed toksikoloogilisi koostoimeid ei täheldatud):

- neerude muutused, mida iseloomustab urea ja kreatiniini seerumikontsentratsiooni kerge tõus ja jukstaglomerulaaraparaadi hüperplaasia/hüpertroofia, mis on irbesartaani ja reniin-angiotensiin süsteemi koostoime otsene tagajärg;
- kerged muutused erütrotsüütide parameetrites (erütrotsüütide arv, hemoglobiin, hematokrit);
- mõnel rottil täheldati mao värvuse muutust, haavandeid ja maolimaskestast nekroosikoldeid 6-kuulises toksilisuse uuringus irbesartaaniga annuses 90 mg/kg/päevas, hüdroklorotiasiidiga annuses 90 mg/kg/päevas ja irbesartaan/hüdroklorotiasiidiga 10/10 mg/kg/päevas. Neid kahjustusi ei täheldatud makaakidel;
- hüdroklorotiasiidi toime tõttu seerumi kaaliumisisalduse langus, mida sai osaliselt ära hoida, kui hüdroklorotiasiidi manustati kombinatsioonis irbesartaaniga.

Enamus ülaltoodud toimeid tekib irbesartaani farmakoloogilise aktiivsuse tõttu (angiotensiin-II blokeerimisest tingitud reniini vabanemise pärssimine, koos reniini tootvate rakkude stimulatsiooniga) ja ilmneb samuti AKE inhibiitoritega. Nendel leidudel ei ole mingit seost irbesartaani/hüdroklorotiasiidi terapeutiliste annuste kasutamisega inimestel.

Teratogeenset toimet ei täheldatud, kui emastele rottidel manustati kombineeritult irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi toksilises annuses. Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni toimeid fertiilsusele loomuuuringutes ei hinnatud, kuna ei ole alust arvata, et inimesel või loomal tekiks kõrvaltoimeid fertiilsusele kas irbesartaani või hüdroklorotiasiidi eraldi manustamisel. Siiski on teine angiotensiin-II antagonist eraldi manustatuna mõjutanud loomadel fertiilsuse näitajaid. Selline leid teise angiotensiin-II antagonistiga esines isegi väiksemate annuste korral manustatuna kombinatsioonis hüdroklorotiasiidiga.

Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni manustamisel ei täheldatud mutageenset ega klastogeenset toimet. Kartsinogeenset toimet irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombineeritud manustamisel ei ole loomkatsetes uuritud.

Irbesartaan: teadaolevalt ei ole kliiniliselt kasutatavate annuste puhul ühtki ebanormaalselt süsteemset või sihtorganile toksilist toimet ilmnenud. Mittekliinilistes ohutusuuringutes tekitasid irbesartaani suured annused (≥ 250 mg/kg/ööpäevas rottidel ja ≥ 100 mg/kg/ööpäevas makaakidel) languse punavereliblede näitajates (erütrotsüütide arv, hemoglobiin, hematokrit). Irbesartaani väga suurte annuste (≥ 500 mg/kg/ööpäevas) kasutamisel tekkisid rottidel ja makaakidel neerudes degeneratiivsed muutused (nt interstitsiaalne nefriit, tubulaarne distensioon, basofiilsed tuubulid, plasma urea ja kreatiniini sisalduse tõus), mis arvatakse tekkivat sekundaarsena ravimi

hüpotensiivsele toimele ja viivad neeruperfusiooni alanemisele. Lisaks tekitab irbesartaan jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiat/hüpertroofiat (rottidel annuses ≥ 90 mg/kg/ööpäevas, makaakidel ≥ 10 mg/kg/ööpäevas). Kõik need muutused arvatakse olevat seotud irbesartaani farmakoloogilise toimega. Irbesartaani terapeutilised annused inimesel ei paista omavat jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiale/hüpertroofiale mingit tähendust.

Mutageenset, klastogeenset ega kartsinogeenset toimet ei ole täheldatud.

Loomkatsed irbesartaaniga näitasid roti lootel mööduvat toksilist toimet (neeruvaagna suurenenud kavitatsioon, hüdreureeter või subkutaanne ödeem), mis pärast sünni taandusid. Kүүлikutel tekkis varane abort annustes, mis on emasorganismile toksiline, ka surmav. Teratogeenset toimet ei täheldatud kүүлikutel ega rottidel.

Hüdroklorotiasiid: kuigi mõnes katsemudelil leiti ebakindlaid tõendeid genotoksilisusest või kartsinogeensusest, ei ole hüdroklorotiasiidi ulatuslik kasutamiskogemus inimesel näidanud seost kasutamise ja uudismoodustiste tekke suurenemise vahel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalne tselluloos
naatriumkroskarmelloos
laktoosmonohüdraat
magneesiumstearaat
koloidne ränidioksiid
preželatiniseeritud maisitärklis
punane ja kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendis 14 tabletti; 1 PVC/PVDC/Alumiinium blister 14 tabletiga.

Pakendis 28 tabletti; 2 PVC/PVDC/Alumiinium blistrit 14 tabletiga.

Pakendis 56 tabletti; 4 PVC/PVDC/Alumiinium blistrit 14 tabletiga.

Pakendis 98 tabletti; 7 PVC/PVDC/Alumiinium blistrit 14 tabletiga.

Pakendis 56 x 1 tabletti; 7 PVC/PVDC/Alumiinium blistrit 8 x 1 üheannuselises perforeeritud blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/06/369/006-010

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloo väljastamise kuupäev: 19. jaanuar 2007.
Müügiloo uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel
<http://www.emea.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Abiaine:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 38,5 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Virsikuvärvi, kaksikkumer, ovaalne, sissepressitud südame kujutis ühel poolel ja sissegraveeritud number 2875 teisel poolel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi.

Fikseeritud annusega kombinatsioon on näidustatud täiskasvanud patsientidele, kellel vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitav irbesartaani või hüdroklorotiasiidiga eraldi võetuna (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i võib võtta üks kord päevas koos toiduga või ilma.

Soovitada võib ka annuse tiitrimist individuaalsete toimeaine komponentidega (st. irbesartaani ja hüdroklorotiasiidiga).

Kliinilisel sobivusel kaalutakse üleminekut monoteraapialt kindlaksmääratud annustes fikseeritud kombinatsioonidele.

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitud hüdroklorotiasiidi või 150 mg irbesartaaniga eraldi võetuna;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhu kontrollimiseks 300 mg irbesartaani või Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg ei ole piisav.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhu kontrollimiseks Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg ei ole piisav.

Suuremaid annused kui 300 mg irbesartaani/25 mg hüdroklorotiasiidi üks kord päevas ei soovitata.

Vajadusel võib Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i manustada koos mõne teise antihüpertensiivse ravimiga (vt lõik 4.5).

Neerupuudulikkus: hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu ei soovitata Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i raske neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidele. Neil patsientidel on lingudiureetikumid eelistatumad kui tiasiidid. Annuse korrigeerimine ei ole vajalik neerukahjustusega patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on ≥ 30 ml/min (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Maksapuudulikkus: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ei ole näidustatud raske maksakahjustusega patsientidele. Maksapuudulikkusega patsientidel tuleb tiasiide kasutada ettevaatusega. Kerge kuni keskmise raskusega maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole vaja Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i annust kohandada. (vt lõik 4.3).

Eakad patsiendid: eakatel patsientidel ei ole Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i annuse korrigeerimine vajalik.

Pediaatrilised patsiendid: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i ei soovitata kasutamiseks lastel ja noorukitel ebapiisavate ohutuse ja efektiivsuse andmete tõttu.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või ravimi ükskõik millise abiaine (vt lõik 6.1) või teiste sulfoonamiidide derivaatide suhtes (hüdroklorotiasiid on sulfoonamiidi derivaat).
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõik 4.4 ja 4.6)
- Raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min)
- Refraktoorne hüpokaleemia, hüperkalteemia
- Raske maksapuudulikkus, biliaarne tsirroos ja kolestaas.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpotensioon - hüpovoleemilised patsiendid: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i on hüpertensiivsetel patsientidel harva seostatud sümptomaatilise hüpotensiooniga, kui puuduvad teised hüpotensiooni riskifaktorid. Sümptomaatiline hüpotensioon võib tekkida vähenenud vedelikumahu ja/või naatriumisaldusega patsientidel, mis on tingitud tugevast diureetikumravist, soola hulga piiramisest dieedis, kõhulahtisusest või oksendamisest. Sellised seisundid tuleb korrigeerida enne ravi alustamist Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'iga.

Neeruarteri stenoos - renovaskulaarne hüpertensioon: bilateraalse neeruarteri stenoosiga või ühe funktsioneeriva neeru arteri stenoosiga patsientide ravimisel angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega või angiotensiin-II retseptorantagonistidega on suurenenud oht raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks. Kuigi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamisel pole sellist reaktsiooni tõendatud, tuleks niisuguste seisundite võimalust arvestada.

Neerupuudulikkus ja neerutrapiantatsioon: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i manustamisel neerufunktsiooni häirega patsientidele on soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi, kreatiniini ja kusiha sisaldust seerumis. Puuduvad kliinilised kogemused Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamisest hiljuti siirdatud neeruga patsientidel. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i ei tohi kasutada raske neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) (vt lõik 4.3). Kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel võib esineda tiasiid-diureetikumidega seotud asoteemiat. Annust ei ole vaja kohandada neerufunktsiooni häirega patsientidel kreatiniini kliirensiga ≥ 30 ml/min. Kerge ja mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirensiga ≥ 30 ml/min kuid < 60 ml/min) tuleb seda fikseeritud annusega ravimikombinatsiooni kasutada ettevaatusega.

Maksapuudulikkus: kahjustunud maksafunktsiooni või progresseeruva maksahaigusega patsientidel tuleks tiasiide kasutada ettevaatlikult, kuna väiksemadki muutused vedeliku ja elektrolüütide tasakaalus võivad põhjustada maksakoomat. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel kliinilised kogemused puuduvad.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia: sarnaselt teistele vasodilataatoritele, on vaja olla eriti ettevaatlik aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientide puhul.

Primaarne aldosteronism: primaarse aldosteronismiga patsiendid ei allu tavaliselt antihüpertensiivsele ravile reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi pärssimise kaudu toimivate ravimitega. Seetõttu ei ole Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamine soovitatav.

Ainevahetus ja endokriinsed toimed: tiasiidravi võib häirida glükoositaluvust. Diabeediga patsientidele võib olla vajalik insuliini või suukaudsete diabeediravimite annuse korrigeerimine. Tiasiidravi käigus võib latentne diabeet manifesteeruda.

Tiasiidraviga on seostatud kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõusu, kuigi 12,5 mg annusega, mis sisaldub Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'is, on see oht vähene või puudub.

Mõnel tiasiidravi saaval patsiendil võib tekkida hüperurikeemia või podagra ägenemine.

Elektrolüütide tasakaalu häired: nagu kõigil diureetikumravi saavatel patsientidel, tuleb sobivate intervallidega perioodiliselt määrata seerumi elektrolüütide taset.

Tiasiidid, k.a hüdroklorotiasiid, võivad põhjustada vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häireid (hüpokaleemia, hüponatreemia ja hüpokloreemiline alkaloos). Hoiatavateks vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häirete tunnusteks on: suukuivus, janu, nõrkus, letargia, unisus, rahutus, lihasevalu või krambid, lihasvähitus, hüpotensioon, oliguuria, tahhükardia, seedetraktihäired nagu iiveldus või oksendamine.

Ehkki tiasiid-diureetikumide kasutamisel võib kujuneda hüpokaleemia, võib samaaegne irbesartaani manustamine vähendada diureetikumitest põhjustatud hüpokaleemiat. Hüpokaleemia risk on suurem maksatsirroosiga patsientidel, suure diureesiga patsientidel, suukaudselt ebapiisavalt elektrolüüte saavatel patsientidel ja patsientidel, kes saavad samaaegset ravi kortikosteroididega või AKTH-ga. Tänu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'is sisalduvale irbesartaanile võib vastupidi tekkida hüperkaleemia, eriti neerukahjustuse ja/või südamepuudulikkuse ning diabeedi korral. Riskirühma patsientidel on soovitatav seerumi kaaliumitaseme adekvaatne jälgimine. Kaaliumisäästvate diureetikumide, kaaliumilisandite või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate manustamisel koos Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'iga tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

Irbesartaani hüponatreemiat vähendava või ennetava toime kohta andmed puuduvad. Kloriididefitsiit on tavaliselt kerge ega vaja ravi.

Tiasiidid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ja põhjustada kaltsiumitaseme vahelduvat ning kergest tõusu seerumis ilma teadaoleva kaltsiumiainevahetuse häireta. Väljendunud hüperkaltsemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi indikaatoriks. Tiasiidide manustamine tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uurimist.

Tiasiidid suurendavad teadaolevalt magneesiumi eritumist uriiniga, mille tulemusena võib kujuneda hüpomagneemia.

Liitium: liitiumi ja Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Dopingutestid: ravimis sisalduv hüdroklorotiasiid võib põhjustada positiivse analüütilise reaktsiooni dopingutestide läbiviimisel.

Üldised: patsientidel, kelle vaskulaarne toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt südame raskekujulise paispuudulikkuse või neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on ravi seda süsteemi mõjutavate ravimitega nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja angiotensiin-II retseptorite blokaatorid seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria ja harva ägeda neerupuudulikkusega. Nagu ükskõik millise antihüpertensiivse ravimi kasutamisel, võib tugev vererõhu langus isheemilise kardiopaatia või isheemiatõvega patsiendil põhjustada müokardiinfarkti või ajuinfarkti.

Ülitundlikkusreaktsioon hüdroklorotiasiidile võib tekkida nii allergia või bronhiaalastma anamneesiga patsientidel kui ka ilma, kuid tõenäolisem on see sellise anamneesiga patsientidel.

Tiasiid-diureetikumide kasutamisel on esinenud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

Tiasiid-diureetikumide kasutamisel on esinenud fotosensitiivseid reaktsioone (vt lõik 4.8). Kui ravi ajal tekib fotosensitiivne reaktsioon, tuleks soovitada lõpetada ravi. Kui diureetikumi taasmääramine osutub vajalikuks, tuleb soovitada kaitsta katmata kehapiirkonda päikese või kunstliku ultraviolettkiirguse eest.

Rasedus: ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) ei tohi alustada raseduse ajal. Kui ravi jätkamist AIIRA'ga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasedumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne

ravi asendada sellisega, mille ohutusprofiil lubab kasutamist raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada asjakohase alternatiivse raviga (vt lõik 4.3 ja 4.6).

Laktoos: ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, galaktoositalumatuse, galaktoseemia või glükoosgalaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teised antihüpertensiivsed ravimid: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i antihüpertensiivne toime võib tugevneda teiste antihüpertensiivsete preparaatide samaaegsel kasutamisel. Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi (annustes kuni 300 mg irbesartaani/25 mg hüdroklorotiasiidi) on ohutult kasutatud koos teiste antihüpertensiivsete preparaatidega, sh kaltsiumikanali blokaatorid ja beeta-adrenoblokaatorid. Eelnev diureetikumide kasutamine suures annuses võib põhjustada hüповoleemiat ja riski hüpotensiooni tekkeks, kui ravi alustatakse irbesartaaniga koos või ilma tiasiid-diureetikumita juhul kui kõigepealt ei korrigeerita hüповoleemiat (vt lõik 4.4).

Liitium: liitiumi ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kooskasutamisel on teatatud liitiumi seerumikontsentratsiooni ja toksilisuse pöördumast suurenemisest. Sarnast toimet irbesartaaniga on siiani kirjeldatud väga harva. Enamgi, liitiumi renaalne kliirens väheneb tiasiidide kasutamisel, seega võib Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamisel liitiumi toksilisuse risk suureneda. Seetõttu on liitiumi ja Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kombineerimine mittesoovitatav (vt lõik 4.4). Kui samaaegne manustamine osutub vajalikuks, on soovitatav hoolikalt jälgida liitiumisisaldust seerumis.

Kaaliumisisaldust mõjutavad preparaadid: hüdroklorotiasiidi kaaliumi väljutavat toimet tasakaalustab irbesartaani kaaliumi säästev toime. Hüdroklorotiasiidi toime kaaliumisisaldusele võib olla potentseeritud teiste kaaliumikadu ja hüpokaleemiat soodustavate ravimite poolt (nt teised kaliureetilised diureetikumid, lahtistid, amfoteritsiin, karbenoksoloon, bensüülpenitsilliini naatriumi sool). Ja vastupidi, tuginedes kogemustele reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi toimivate teiste ravimite kasutamisel, samaaegne kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste kaaliumi seerumisisaldust suurendavate ravimite (nt hepariin) kasutamine võib põhjustada kaaliumisisalduse suurenemist seerumis. Sellise riskiga patsientidel tuleb seerumi kaaliumisisaldust asjakohaselt jälgida.

Ravimid, mille toimet mõjutavad kaaliumisisalduse häired: seerumi kaaliumisisalduse regulaarne jälgimine on soovitatav Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i koosmanustamisel ravimitega, mille toimet mõjutavad kaaliumitaseme häired (nt digitaalse glükosiidid, antiarütmikumid).

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid: angiotensiin-II antagonistide samaaegsel manustamisel mitte-steroidsete põletikuvastaste ravimitega (nt selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (> 3 g/päevas) ja mitte-selektiivsed MSPVR-d) võib antihüpertensiivne toime väheneda. Nagu AKE-inhibiitorite, võib ka angiotensiin-II antagonistide ja MSPVR-ite kooskasutamine põhjustada neerufunktsiooni halvenemise riski suurenemist, sealhulgas võimalikku ägedat neerupuudulikkust ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemist eeskätt eelnevalt nõrgenenud neerufunktsiooniga patsientidel. Eriti eakatel nõuab kombinatsiooni manustamine ettevaatust. Patsient peab olema eelnevalt adekvaatselt hüdreeritud ja tuleks kaaluda neerufunktsiooni jälgimist kaasneva ravi alustamisel ning perioodiliselt pärast seda.

Lisainformatsioon irbesartaani koostoimete kohta: hüdroklorotiasiid ei mõjutanud kliinilistes uuringutes irbesartaani farmakokineetikat. Irbesartaan metaboliseerub peamiselt CYP2C9 vahendusel ja vähemal määral moodustades glukuronidi. Irbesartaani manustamisel koos varfariiniga, ravimiga, mis metaboliseerub CYP2C9 kaudu ei ilmnunud märkimisväärsed farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid. CYP2C9 indutseerijate, nagu näiteks rifampitsiin mõju irbesartaani farmakokineetikale ei ole hinnatud. Irbesartaani samaaegne manustamine ei mõjutanud digoksiini farmakokineetikat.

Lisainformatsioon hüdroklorotiasiidi koosotoimete kohta: samaaegsel manustamisel võivad järgmised ravimid anda koostoimeid tiasiid-diureetikumidega:

Alkohol: ortostaatiline hüpotensioon võib tugevneda;

Antidiabeetilised ravimid (suukaudsed ja insuliin): võib osutuda vajalikuks antidiabeetilise ravimi annuse korrigeerimine (vt lõik 4.4);

Kolestüramiin ja kolestipool vaigud: anioonsete ioonvahetusvaikude juuresolekul hüdroklorotiasiidi imendumine häirub;

Kortikosteroidid, AKTH: võib süveneda elektrolüütide defitsiit, eriti hüpokaleemia;

Digitaalse glükosiidid: tiasiidide poolt põhjustatud hüpokaleemia või hüpomagneseemia soodustavad digitaalsest indutseeritud südame rütmihäirete teket (vt lõik 4.4);

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid: mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite manustamine võib mõnel patsiendil vähendada tiasiid-diureetikumi diureetilist, natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet;

Vasopressiivsed amiinid (nt noradrenaliin): vasopressiivsete amiinide toime võib väheneda, kuid mitte tasemeni, mis välistaks nende kasutamist;

Mittedepolariseerivad müorelaksandid (nt tubokurariin): hüdroklorotiasiid võib tugevdada mittedepolariseerivate skeetilihasrelaksantide toimet;

Podagravastased ravimid: hüdroklorotiasiidi kusihaape seerumisisaldust tõstva toime tõttu võib vajalikuks osutuda podagravastaste ravimite annuse korrigeerimine. Probenetsiidi või sulfiinipüraasooni annuse suurendamine võib osutuda vajalikuks. Koosmanustamine tiasiid-diureetikumidega võib suurendada ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust allopurinoolile;

Kaltsiumisoolad: tiasiid-diureetikumid võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse tõusu ekskretsiooni vähendamise kaudu. Kui kaltsiumilisandeid või kaltsiumisäästavaid ravimeid (nt ravi vitamiiniga D) on vajalik määrata, võib vajalikuks osutuda kaltsiumi seerumitaseme jälgimine ja kaltsiumi annuse kohandamine;

Muud koostoimed: tiasiidid võivad tugevdada beeta-blokaatorite ja diasoksiidi hüperglükeemilist toimet. Antikoliinergilised preparaadid (nt atropiin, biperideen) võivad suurendada tiasiidtüüpi diureetikumide biosaadavust, vähendades mao-sooletrakti motoorikat ja mao tühenemise kiirust. Tiasiidid võivad suurendada amantadiini kõrvaltoimete tekkimise ohtu. Tiasiidid võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat) eliminatsiooni neerude kaudu ja suurendada nende müelosupressiivset toimet.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus:

AIIRA ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). AIIRA kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised andmed ei võimalda üheselt määrata riski teratogeensuse tekkeks AKE inhibiitorite kasutamisel raseduse esimesel trimestril, sellegipoolest ei saa ka välistada selle riski vähest suurenemist. Kuivõrd usaldusväärsed epidemioloogilised andmed angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) seotud riskist puuduvad, võivad sarnased ohud olla seotud ka selle ravimiklassiga. Kui ravi jätkamist ARB'iga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasestumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutus raseduse ajal on tõestatud. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada muu asjakohase raviga.

Ravi AIIRA'ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimesel teadaolevalt fetotoksilisust (neerufunktsiooni nõrgenemine, oligohüdramnion, kolju luustumise peetus) ning toksilisust vastsündinul (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui AIIRA on kasutatud raseduse teisel trimestril või hiljem on soovitatav sonograafiliselt kontrollida loote neerufunktsiooni ja koljut.

Imikut, kelle ema on kasutanud AIIRA tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Tiasiidid läbivad platsentaarbarjääri ja ilmnevad nabaväädi veres. Nad võivad põhjustada platsentaarse perfusiooni langust, loote elektrolüütide tasakaaluhäireid ja võimalik ka teisi, täiskasvanutel tekkivaid reaktsioone. Ema tiasiidravil on kirjeldatud neonataalse trombotsütopeeniat või loote või neonataalse ikteruse juhtumeid. Kuna Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sisaldab hüdroklorotiasiidi, ei ole selle kasutamine raseduse esimese trimestri ajal soovitatud. Juba raseduse planeerimise ajal tuleb ravi vahetada välja sobiva vastu.

Imetamine:

Kuivõrd andmeid Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamisest imetamise ajal ei ole, ei ole soovitatav Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i siis kasutada ning eelistada tuleks ravimit, mille ohutusprofiil lubab kasutamist imetamise ajal, eriti kui rinnaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Farmakodünaamiliste omaduste põhjal ei ole tõenäoline, et Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS seda mõjutaks. Autojuhtimisel või masinate käsitlemisel tuleb arvesse võtta, et hüpertensiooni ravi ajal võivad aegajalt tekkida pearinglus või väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon:

Spontaanselt teatatud või platseebo-kontrolliga uuringutes erinevate annustega 898 hüpertensiivsel patsiendil esinenud kõrvaltoimed (annuste vahemik: 37,5 mg/6,25 mg kuni 300 mg/25 mg irbesartaani/hüdroklorotiasiidi) ning spontaanselt teatatud kõrvaltoimed on toodud Tabelis 1.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt:

väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: Platseebo-kontrolliga uuringutest ning spontaanselt teatatud kõrvaltoimed*

<i>Uuringud:</i>	Sage:	uurea (BUN), kreatiniini ja kreatiinkinaasi tõus
	Aeg-ajalt:	seerumi kaaliumi- ja naatriumisisalduse langus
<i>Südame häired:</i>	Aeg-ajalt:	minestus, hüpotensioon, tahhükardia, tursed
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	Sage:	pearinglus
	Aeg-ajalt:	ortostaatiline pearinglus
	Teadmata:	peavalu
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused:</i>	Teadmata:	tinnitus
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	Teadmata:	köha
<i>Seedetrakti häired:</i>	Sage:	iiveldus/oksendamine

	Aeg-ajalt:	kõhulahtisus
	Teadmata:	düspepsia, düsgeusia
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	Sage:	urineerimishäired
	Teadmata:	neerufunktsiooni kahjustus, sealhulgas neerupuudulikkus üksikutel riskirühma patsientidel (vt lõik 4.4)
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:</i>	Aeg-ajalt:	jäsemete turse
	Teadmata:	artralgia, müalgia
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	Teadmata:	hüperkaleemia
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	Aeg-ajalt:	naha punetus
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Sage:	väsimus
<i>Immuunsüsteemi häired:</i>	Teadmata:	ülitundlikkusreaktsioonid nagu angioödeem, lööve, urtikaaria
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	Teadmata:	hepatiit, muutused maksafunktsiooni näitajates
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:</i>	Aeg-ajalt:	seksuaaldüsfunktsioon, libiido muutused

*Spontaanselt teatatud kõrvaltoimete sagedus on märgitud "Teadmata".

Lisainformatsioon üksikkomponentide kohta: lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele kombineeritud ravimi kohta on kõrvaltoimeid eelnevalt teatatud kumagi üksikkomponenti kohta, mis võivad olla ka Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i potentsiaalseteks kõrvaltoimeteks. Tabelites 2 ja 3 on toodud Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i komponentide kohta teatatud kõrvaltoimed.

Tabel 2: Kõrvaltoimed, mis on teatatud vaid **irbesartaani** kasutamisel

<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Aeg-ajalt:	vahu ümber
---	------------	------------

Tabel 3: Kõrvaltoimed (sõltumata seosest ravimiga), mis on teatatud vaid **hüdroklorotiasiidi** kasutamisel

<i>Uuringud:</i>	Teadmata	elektrolüütide tasakaaluhäired (sh. hüpokaleemia ja hüponatreemia, vt lõik 4.4), hüperurikeemia, glükoosuria, hüperglükeemia, kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõus
<i>Südame häired:</i>	Teadmata	südame arütmia
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i>	Teadmata	aplastiline aneemia, luuüdi depressioon, neutropeenia/agranulotsütoos, hemolüütiline aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	Teadmata	vertiigo, paresteesia, kerge pearinglus, rahutus
<i>Silma kahjustused:</i>	Teadmata	mööduv hägusnägemine, ksantopsia
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	Teadmata	respiratoorne distress (k.a. pneumoniit ja kopsuturse)
<i>Seedetrakti häired:</i>	Teadmata	pankreatiit, anoreksia, diarröa, kõhukinnisus, maoärritus, siaaladeniit, isu kaotus
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	Teadmata	interstitsiaalne nefriit, neerufunktsiooni häired
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	Teadmata	anafülaktilised reaktsioonid, toksiline epidermaalne nekrolüüs, nekrotiseeriv angiit (vaskuliit, kutaanne vaskuliit), erütematoosse luupuse-sarnased nahareaktsioonid, lööve, erütematoosse

		luupuse nahavormi ägenemine, fotosensitiivsed reaktsioonid, lööve, nõgestõbi
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:</i>	Teadmata	nõrkus, lihasspasimid
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	Teadmata	posturaalne hüpotensioon
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Teadmata	palavik
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	Teadmata	ikterus (intrahepaatiline kolestaatiline kollasus)
<i>Psühhiaatrilised häired:</i>	Teadmata	depressioon, unehäired

Hüdroklorotiasiidi annusest sõltuvad kõrvaltoimed (eeskätt elektrolütide tasakaaluhäired) võivad süveneda hüdroklorotiasiidi annuse tiitrimisel.

4.9 Üleannustamine

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i üleannustamise kohta puudub konkreetne informatsioon. Patsiendid peavad olema pideva järelevalve all, ravi on sümptomaatiline ja toetav. Ravi sõltub ravimi võtmisest möödunud ajast ja sümptomite tõsidusest. Soovitavate ravivõtete hulka kuuluvad oksendamise esilekutsumine ja/või maoloputus. Üleannustamise korral võib olla abiks ka aktiveeritud süsi. Sageli tuleb kontrollida seerumi elektrolütide ja kreatiniini sisaldust. Hüpotensiooni korral tuleb patsient asetada selili asendisse, kiiresti asendada soolade ja vedeliku kadu.

Irbesartaani tõenäolisemad üleannuse avaldumisvormid on hüpotensioon ja tahhükardia, võib esineda ka bradükardiat.

Hüdroklorotiasiidi üleannustamist seostatakse elektrolütide kaotuse tekkimise (hüpokaleemia, hüpokloreemia, hüponatreemia) ja ülemäärasest diureesist tingitud dehüdratsiooniga. Kõige sagedasemaks tunnuseks ja sümptomiks üledoseerimisel on iiveldus ja somnolentsus. Hüpokaleemia võib põhjustada lihasspasme ja/või vallandada südame rütmihäireid, mida on seostatud ka samaaegselt kasutatavate südameglükosiidide või teatud antiarütmikumide toimega.

Irbesartaan ei ole hemodialüüsitarv. Hüdroklorotiasiidi eritumise määr hemodialüüsiga ei ole teada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: angiotensiin-II antagonist, kombinatsioonid
ATC-kood: C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS on angiotensiin-II retseptori antagonist irbesartaani ja tiasiidi diureetikumi hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravim. Toimeainete kombineerimisel saavutatakse aditiivne antihüpertensiivne toime, mis alandab vererõhku enam kui kumbki komponent eraldi.

Irbesartaan on tugevatoimeline, suukaudselt aktiivne, selektiivne angiotensiin-II retseptori (alatüüp AT₁) antagonist. Tõenäoliselt blokeerib see kõik angiotensiin-II AT₁-retseptoriga seotud toimed, olenemata angiotensiin-II päritolust või sünteesi teest. Angiotensiin-II (AT₁) retseptorite selektiivne antagonism põhjustab plasmas reniini ja angiotensiin-II sisalduse suurenemist ning aldosterooni plasmakontsentratsiooni vähenemist. Irbesartaani soovitatud annuste manustamisel monoterapiaplane ei muutu seerumi kaaliumisisaldus märkimisväärselt patsientidel elektrolütide tasakaaluhäirete riskita (vt lõik 4.4 ja 4.5). Irbesartaan ei inhibeerib AKE (kininaas-II), mis genereerib angiotensiin-II ja lammutab bradükiniini inaktiivseteks metaboliitideks. Irbesartaani toimimiseks ei ole vajalik metaboolne aktivatsioon.

Hüdroklorotiasiid on tiasiid-diureetikum. Tiasiidide hüpertensiivse toime mehhanism ei ole täielikult teada. Tiasiidid mõjutavad neerudes elektrolüütide reabsorptsiooni tubulaarmehhanismi, suurendades otseselt naatriumi ja kloriidide ekskretsiooni enam-vähem võrdses koguses. Hüdroklorotiasiidi diureetiline toime vähendab plasmamahtu, suurendab plasma reniini aktiivsust, suurendab aldosterooni sekretsiooni, misjärel suureneb kaaliumi ja vesinikkarbonaadi kaotus uriiniga ja väheneb seerumi kaaliumisisaldus. Eeldatavasti reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi blokeerumise tõttu, peatab irbesartaani samaaegne manustamine nendest diureetikumidest põhjustatud kaaliumikaotuse. Hüdroklorotiasiidi diureetiline toime algab 2 tundi pärast manustamist, maksimumtoime esineb 4 tundi pärast manustamist, kusjuures toime kestab ligikaudu 6...12 tundi.

Hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani kombineerimine terapeutilises annusevahemikus toob kaasa annusest sõltuva aditiivse vererõhu languse. 12,5 mg hüdroklorotiasiidi lisamine 300 mg irbesartaanile üks kord päevas patsientidele, kellel ainult 300 mg irbesartaaniga ei saavutatud piisavat ravitoimet, saavutati täiendav platseebo-korrigeeritud diastoolse vererõhu langus kuni 6,1 mmHg (24 tundi pärast annustamist). Kombinatsioon 300 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi tekitab üldiselt kuni 13,6/11,5 mmHg platseebo-korrigeeritud süstoolse/diastoolse vererõhu languse.

Piiratud ulatusega kliinilised andmed (7 patsienti 22-st) osutavad, et patsientidel, kelle vererõhk ei olnud kontrollitud 300 mg/12,5 mg kombinatsiooniga võib saada ravivastuse annuse tiitrimisel kuni 300 mg/25 mg. Sellistel patsientidel täheldati nii süstoolse kui ka diastoolse vererõhu täiendavat alanemist (vastavalt 13,3 ja 8,3 mm Hg).

Kerge ja mõõduka hüpertensiooniga patsientidele üks kord päevas annustatuna annab 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi keskmise süstoolse/diastoolse platseebo-korrigeeritud vererõhu languse kuni 12,9/6,9 mmHg (24 tundi pärast annustamist). Toime maksimum esineb 3...6 tunnil. Ambulatoorse vererõhumonitooringu abil hinnates annab 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi kombinatsioon üks kord päevas manustatuna 24 tundi püsiva vererõhu languse keskmise 24-tunnise platseebo-korrigeeritud süstoolse/diastoolse vererõhu langusega kuni 15,8/10,0 mmHg. Ambulatoorsel vererõhumonitooringul oli Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i 150 mg/12,5 mg minimaalse ja maksimaalse vererõhulanguse suhe 100%. Vastuvõtu ajal mansettaparaadiga mõõdetud minimaalse ja maksimaalse vererõhulanguse suhe oli Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg ja Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg puhul vastavalt 68% ja 76%. Manustamisel üks kord päevas ei tekkinud toime maksimumil ülemääraast vererõhu langust ja saavutati ohutu ja efektiivne vererõhu langus 24 tunniks.

Irbesartaani lisamine ravile patsientidel, kelle vererõhk ei olnud adekvaatselt kontrollitud ainult 25 mg hüdroklorotiasiidiga, andis täiendava platseebo-korrigeeritud süstoolse/diastoolse vererõhu languse 11,1/7,2 mmHg.

Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni vererõhku langetav toime ilmneb pärast esimest annust, muutub oluliseks 1...2 nädala pärast ja saavutab maksimumi 6...8 nädalaks. Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi toime püsis pikaajalistes järeluurinutes üle aasta. Tagasilöögi-hüpertensiooni ei ole täheldatud ei eraldi manustatud irbesartaani ega hüdroklorotiasiidiga, kuigi vastavaid uuringuid Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'iga ei ole tehtud.

Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni toimet haigestumusele ja suremusele ei ole uuritud. Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et pikaajaline ravi hüdroklorotiasiidiga vähendab kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse riski.

Ravivastus Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'ile ei sõltu vanusest ega soost. Nagu ka teiste reniini-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega, on ka ravivastus irbesartaani monoterapiale hüpertensiooniga mustanahalistel patsientidel märkimisväärselt väiksem. Kui irbesartaani manustatakse väikese annuse hüdroklorotiasiidiga (nt 12,5 mg päevas), on antihüpertensiivne toime mustanahalistele patsientidele lähedane mitte-mustanahalistega.

Raske hüpertensiooni (defineeritud kui SeDBP $\geq$ 110 mmHg) esmases ravis hinnati Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i efektiivsust ja ohutust multitsentrilises randomiseeritud topeltpimendatud

aktiivse kontrollrühmaga 8 nädalat väldanud paralleelrühmadega uuringus. Suhtes 2:1 randomiseeriti kokku 697 patsienti saama kas 150 mg/12,5 mg irbesartaani/hüdroklorotiasiidi või 150 mg irbesartaani, mille annus tuli (enne kui hinnati ravivastust madalamale annusele) ühe nädala möödudes suurendada vastavalt kuni 300 mg/25 mg irbesartaani/hüdroklorotiasiidi või 300 mg irbesartaani.

Värvatutest 58% olid meessoost. Patsientide keskmine vanus oli 52,5 aastat, 13% neist oli ≥ 65 -aastased ning vaid 2% olid ≥ 75 -aastased. Diabeet esines 12%, hüperlipideemia 34% ning kõige sagedasema kardiovaskulaarse haigusena stabiilne stenokardia 3,5% uuringus osalenutest.

Uuringu esmaseks eesmärgiks oli võrrelda patsientide osakaale, kellel diastoolne vererõhk istudes alanes ravieesmärgini (SeDBP < 90 mmHg) uuringu viiendaks ravinädalaks. Kombinatsioonravi rühmas saavutas ravieesmärgi, SeDBP < 90 mmHg enne ravimi manustamist, 47,2% patsientidest võrreldes 33,2% irbesartaani rühmas ($p = 0,0005$). Keskmine ravieelne vererõhk oli ligikaudu 172/113 mmHg mõlemas rühmas ning SeSBP/SeDBP alanes uuringu viiendaks ravinädalaks vastavalt 30,8/24,0 mmHg ja 21,1/19,3 mmHg võrra irbesartaan/hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani rühmas ($p < 0,0001$).

Kombinatsioonravirühmas teatatud kõrvaltoimete tüübid ja sagedus oli sarnane kõrvaltoimete profiiliga monoravi saanud patsientidel. Süngoobi esinemisest ei teatatud 8-nädalase raviperioodi kestel kummaski ravirühmas. Kombinatsioonravi ja monoterapia rühmas esines kõrvalnähtuna hüpotensioon vastavalt 0,6% ja 0% ning pearinglus 2,8% ja 3,1% patsientidest.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani koosmanustamine ei mõjuta kummagi komponendi farmakokineetikat.

Irbesartaan ja hüdroklorotiasiid on suu kaudu manustatavad ained ega vaja toime avaldumiseks biotransformatsiooni organismis. Irbesartaan Hydrochlorothiazide BMS'i suukaudse manustamise järel on biosaadavus 60...80% irbesartaani ja 50...80% hüdroklorotiasiidi puhul. Toit ei mõjuta Irbesartaan Hydrochlorothiazide BMS'i biosaadavust. Ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas saavutatakse irbesartaani puhul 1,5...2 tundi ja hüdroklorotiasiidi puhul 1...2,5 tundi pärast suukaudset manustamist.

Irbesartaan seondub plasmavalkudega umbes 96% ulatuses; vererakkudega seondumine on ebaoluline. Irbesartaani jaotusruumala on 53...93 liitrit. Hüdroklorotiasiid seondub plasmavalkudega umbes 68% ulatuses, jaotusruumala on 0,83...1,14 l/kg.

Irbesartaani farmakokineetika on annusvahemikus 10...600 mg lineaarne ja annusega proportsionaalne. Üle 600 mg (2-kordne maksimaalne soovitatud annus) suukaudse annuse manustamisel oli imendumise suurenemine proportsionaalsest väiksem, selle nähtuse mehhanism ei ole selge. Organismi kogukliirens ja renaalne kliirens olid vastavalt 157...176 ja 3...3,5 ml/min. Irbesartaani täieliku eliminatsiooni poolväärtusaeg on 11...15 tundi. Manustamisel üks kord ööpäevas saabub püsikontsentratsioon plasmas 3 päeva pärast ravi alustamist. Kestval üks kord ööpäevas manustamisel täheldati vähest irbesartaani kumuleerumist plasmas ($< 20\%$). Uuringus täheldati hüpertensiooniga naispatsientidel pisut suuremat plasmakontsentratsiooni. Kuid irbesartaani poolväärtusaegades ja kumulatsioonis erinevusi ei esinenud. Annuse kohandamine naispatsientidel ei ole vajalik. Irbesartaani AUC ja $C_{\max}$ olid pisut suuremad eakatel patsientidel (≥ 65 -aastastel) kui noorematel isikutel (18...40 aastastel). Lõplik poolväärtusaeg ei olnud märkimisväärselt muutunud. Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Hüdroklorotiasiidi keskmine plasma poolväärtusaeg varieerub 5...15 tunnini.

Märgistatud ^{14}C irbesartaani suukaudse või intravenoosse manustamise järgselt oli 80...85% ringlevast plasma radioaktiivsusest tuvastatav muutumata irbesartaanina. Irbesartaan metaboliseeritakse maksas glükuroniseerimise ja oksüdeerimise teel. Peamiseks ringlevaks metaboliidiks on irbesartaanglükuroniid (umbes 6%). *In vitro* uuringud näitavad, et irbesartaan oksüdeeritakse peamiselt tsütokroom P450 isoensüümi CYP2C9, tühisel määral ka CYP3A4 poolt. Irbesartaan ja selle metaboliidid erituvad nii sapi kui neerude kaudu. Nii peroraalsel kui ka intravenoosel ^{14}C irbesartaani

manustamisel, on umbes 20% radioaktiivsusest määratav uriinis, ülejäänud roojas. Vähem kui 2% manustatud annusest eritub uriiniga muutumatu irbesartaanina. Hüdroklorotiasiid ei metaboliseeru, vaid eritub kiirelt neerude kaudu. Vähemalt 61% suukaudsest annusest elimineerub neerude kaudu 24 tunni jooksul muutumatult. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri, kuid mitte hematoentsefaalbarjääri, ning eritub rinnapiima.

Neerupuudulikkus: irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt neerupuudulikkusega või hemodialüüsitavatel patsientidel. Irbesartaan ei ole hemodialüüsiga organismist eemaldatav. Patsientidel kreatiniinikliirensiga < 20 ml/min, pikeneb hüdroklorotiasiidi poolväärtusaeg plasmas 21 tunnini.

Maksapuudulikkus: irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt kerge ja keskmise raskusega maksatsirroosiga patsientidel. Raske maksapuudulikkusega patsientidega ei ole uuringuid läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Irbesartaan/hüdroklorotiasiid: irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni potentsiaalset toksilisust hinnati rottidel ja makaakidel kuni 6 kuud väldanud uuringutes. Toksilisi ilminguid, mis võiksid omada tähendust inimese juures ei täheldatud. Järgmisi muutusi, mida täheldati irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonis annustes 10/10 ja 90/90 mg/kg/päevas saanud rottidel ja makaakidel, ka ühega neist kahest ravimist ja/või tekkisid need sekundaarselt vererõhulangusele (märkimisväärsed toksikoloogilisi koostoimeid ei täheldatud):

- neerude muutused, mida iseloomustab urea ja kreatiniini seerumikontsentratsiooni kerge tõus ja jukstaglomerulaaraparaadi hüperplaasia/hüpertroofia, mis on irbesartaani ja reniin-angiotensiin süsteemi koostoime otsene tagajärg;
- kerged muutused erütrotsüütide parameetrites (erütrotsüütide arv, hemoglobiin, hematokrit);
- mõnel rotil täheldati mao värvuse muutust, haavandeid ja maolimaskestast nekroosikoldeid 6-kuulises toksilisuse uuringus irbesartaaniga annuses 90 mg/kg/päevas, hüdroklorotiasiidiga annuses 90 mg/kg/päevas ja irbesartaan/hüdroklorotiasiidiga 10/10 mg/kg/päevas. Neid kahjustusi ei täheldatud makaakidel;
- hüdroklorotiasiidi toime tõttu seerumi kaaliumisisalduse langus, mida sai osaliselt ära hoida, kui hüdroklorotiasiidi manustati kombinatsioonis irbesartaaniga.

Enamus ülaltoodud toimeid tekib irbesartaani farmakoloogilise aktiivsuse tõttu (angiotensiin-II blokeerimisest tingitud reniini vabanemise pärssimine, koos reniini tootvate rakkude stimulatsiooniga) ja ilmneb samuti AKE inhibiitoritega. Nendel leidudel ei ole mingit seost irbesartaani/hüdroklorotiasiidi terapeutiliste annuste kasutamisega inimestel.

Teratogeenset toimet ei täheldatud, kui emastele rottidel manustati kombineeritult irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi toksilises annuses. Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni toimeid fertiilsusele loomuuuringutes ei hinnatud, kuna ei ole alust arvata, et inimesel või loomal tekiks kõrvaltoimeid fertiilsusele kas irbesartaani või hüdroklorotiasiidi eraldi manustamisel. Siiski on teine angiotensiin-II antagonist eraldi manustatuna mõjutanud loomadel fertiilsuse näitajaid. Selline leid teise angiotensiin-II antagonistiga esines isegi väiksemate annuste korral manustatuna kombinatsioonis hüdroklorotiasiidiga.

Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni manustamisel ei täheldatud mutageenset ega klastogeenset toimet. Kartsinogeenset toimet irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombineeritud manustamisel ei ole loomkatsetes uuritud.

Irbesartaan: teadaolevalt ei ole kliiniliselt kasutatavate annuste puhul ühtki ebanormaalselt süsteemset või sihtorganile toksilist toimet ilmnenu. Mittekliinilistes ohutusuuringutes tekitasid irbesartaani suured annused (≥ 250 mg/kg/ööpäevas rottidel ja ≥ 100 mg/kg/ööpäevas makaakidel) languse punavereliblede näitajates (erütrotsüütide arv, hemoglobiin, hematokrit). Irbesartaani väga suurte annuste (≥ 500 mg/kg/ööpäevas) kasutamisel tekkisid rottidel ja makaakidel neerudes degeneratiivsed muutused (nt interstitsiaalne nefriit, tubulaarne distensioon, basofiilsed tuubulid, plasma urea ja kreatiniini sisalduse tõus), mis arvatakse tekkivat sekundaarsena ravimi

hüpotensiivsele toimele ja viivad neeruperfusiooni alanemisele. Lisaks tekitab irbesartaan jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiat/hüpertroofiat (rottidel annuses ≥ 90 mg/kg/ööpäevas, makaakidel ≥ 10 mg/kg/ööpäevas). Kõik need muutused arvatakse olevat seotud irbesartaani farmakoloogilise toimega. Irbesartaani terapeutilised annused inimesel ei paista omavat jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiale/hüpertroofiale mingit tähendust.

Mutageenset, klastogeenset ega kartsinogeenset toimet ei ole täheldatud.

Loomkatsed irbesartaaniga näitasid roti lootel mööduvat toksilist toimet (neeruvaagna suurenenud kavitatsioon, hüdreureeter või subkutaanne ödeem), mis pärast sündi taandusid. Kүүлikutel tekkis varane abort annustes, mis on emasorganismile toksiline, ka surmav. Teratogeenset toimet ei täheldatud kүүлikutel ega rottidel.

Hüdroklorotiasiid: kuigi mõnes katsemudelil leiti ebakindlaid tõendeid genotoksilisusest või kartsinogeensusest, ei ole hüdroklorotiasiidi ulatuslik kasutamiskogemus inimesel näidanud seost kasutamise ja uudismoodustiste tekke suurenemise vahel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

laktoosmonohüdraat
mikrokristalne tselluloos
naatriumkroskarmelloos
Hüpromelloos
ränidioksiid
magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate:

laktoosmonohüdraat
hüpromelloos
titaandioksiid
makrogool 3000
Punane ja kollane raudoksiid
carnauba vaha

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendis 14 õhukese polümeerikattega tabletti; 1 PVC/PVDC/Alumiinium blister 14 õhukese polümeerikattega tabletiga.

Pakendis 28 õhukese polümeerikattega tabletti; 2 PVC/PVDC/Alumiinium blistrit 14 õhukese polümeerikattega tabletiga.

Pakendis 56 õhukese polümeerikattega tabletti; 4 PVC/PVDC/Alumiinium blistrit 14 õhukese polümeerikattega tabletiga.

Pakendis 84 õhukese polümeerikattega tabletti; 6 PVC/PVDC/Alumiinium blistrit 14 õhukese polümeerikattega tabletiga.

Pakendis 98 õhukese polümeerikattega tabletti; 7 PVC/PVDC/Alumiinium blistrit 14 õhukese polümeerikattega tabletiga.

Pakendis 56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti; 7 PVC/PVDC/Alumiinium blistrit 8 x 1 üheannuselises perforeeritud blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/06/369/011-016

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 19. jaanuar 2007.

Müügiloa uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel <http://www.emea.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Abiaine:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 89,5 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Virsikuvärvi, kaksikkumer, ovaalne, sissepressitud südame kujutis ühel poolel ja sissegraveeritud number 2876 teisel poolel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi.

Fikseeritud annusega kombinatsioon on näidustatud täiskasvanud patsientidele, kellel vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitav irbesartaani või hüdroklorotiasiidiga eraldi võetuna (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i võib võtta üks kord päevas koos toiduga või ilma.

Soovitada võib ka annuse tiitrimist individuaalsete toimeaine komponentidega (st. irbesartaani ja hüdroklorotiasiidiga).

Kliinilisel sobivusel kaalutakse üleminekut monoteraapialt kindlaksmääratud annustes fikseeritud kombinatsioonidele.

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitud hüdroklorotiasiidi või 150 mg irbesartaaniga eraldi võetuna;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhu kontrollimiseks 300 mg irbesartaani või Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg ei ole piisav.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhu kontrollimiseks Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg ei ole piisav.

Suuremaid annused kui 300 mg irbesartaani/25 mg hüdroklorotiasiidi üks kord päevas ei soovitata.

Vajadusel võib Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i manustada koos mõne teise antihüpertensiivse ravimiga (vt lõik 4.5).

Neerupuudulikkus: hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu ei soovitata Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i raske neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidele. Neil patsientidel on lingudiureetikumid eelistatumad kui tiasiidid. Annuse korrigeerimine ei ole vajalik neerukahjustusega patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on ≥ 30 ml/min (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Maksapuudulikkus: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ei ole näidustatud raske maksakahjustusega patsientidele. Maksapuudulikkusega patsientidel tuleb tiasiide kasutada ettevaatusega. Kerge kuni keskmise raskusega maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole vaja Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i annust kohandada. (vt lõik 4.3).

Eakad patsiendid: eakatel patsientidel ei ole Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i annuse korrigeerimine vajalik.

Pediaatrilised patsiendid: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i ei soovitata kasutamiseks lastel ja noorukitel ebapiisavate ohutuse ja efektiivsuse andmete tõttu.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või ravimi ükskõik millise abiaine (vt lõik 6.1) või teiste sulfoonamiidide derivaatide suhtes (hüdroklorotiasiid on sulfoonamiidi derivaat).
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõik 4.4 ja 4.6)
- Raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min)
- Refraktoorne hüpokaleemia, hüperkalteemia
- Raske maksapuudulikkus, biliaarne tsirroos ja kolestaas.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpotensioon - hüpovoleemilised patsiendid: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i on hüpertensiivsetel patsientidel harva seostatud sümptomaatilise hüpotensiooniga, kui puuduvad teised hüpotensiooni riskifaktorid. Sümptomaatiline hüpotensioon võib tekkida vähenenud vedelikumahu ja/või naatriumisaldusega patsientidel, mis on tingitud tugevast diureetikumravist, soola hulga piiramisest dieedis, kõhulahtisusest või oksendamisest. Sellised seisundid tuleb korrigeerida enne ravi alustamist Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'iga.

Neeruarteri stenoos - renovaskulaarne hüpertensioon: bilateraalse neeruarteri stenoosiga või ühe funktsioneeriva neeru arteri stenoosiga patsientide ravimisel angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega või angiotensiin-II retseptorantagonistidega on suurenenud oht raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks. Kuigi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamisel pole sellist reaktsiooni tõendatud, tuleks niisuguste seisundite võimalust arvestada.

Neerupuudulikkus ja neerutrapiantatsioon: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i manustamisel neerufunktsiooni häirega patsientidele on soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi, kreatiniini ja kusiha sisaldust seerumis. Puuduvad kliinilised kogemused Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamisest hiljuti siirdatud neeruga patsientidel. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i ei tohi kasutada raske neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) (vt lõik 4.3). Kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel võib esineda tiasiid-diureetikumidega seotud asoteemiat. Annust ei ole vaja kohandada neerufunktsiooni häirega patsientidel kreatiniini kliirensiga ≥ 30 ml/min. Kerge ja mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirensiga ≥ 30 ml/min kuid < 60 ml/min) tuleb seda fikseeritud annusega ravimikombinatsiooni kasutada ettevaatusega.

Maksapuudulikkus: kahjustunud maksafunktsiooni või progresseeruva maksahaigusega patsientidel tuleks tiasiide kasutada ettevaatlikult, kuna väiksemadki muutused vedeliku ja elektrolüütide tasakaalus võivad põhjustada maksakoomat. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel kliinilised kogemused puuduvad.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia: sarnaselt teistele vasodilataatoritele, on vaja olla eriti ettevaatlik aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientide puhul.

Primaarne aldosteronism: primaarse aldosteronismiga patsiendid ei allu tavaliselt antihüpertensiivsele ravile reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi pärssimise kaudu toimivate ravimitega. Seetõttu ei ole Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamine soovitatav.

Ainevahetus ja endokriinsed toimed: tiasiidravi võib häirida glükoositaluvust. Diabeediga patsientidele võib olla vajalik insuliini või suukaudsete diabeediravimite annuse korrigeerimine. Tiasiidravi käigus võib latentne diabeet manifesteeruda.

Tiasiidraviga on seostatud kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõusu, kuigi 12,5 mg annusega, mis sisaldub Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'is, on see oht vähene või puudub.

Mõnel tiasiidravi saaval patsiendil võib tekkida hüperurikeemia või podagra ägenemine.

Elektrolüütide tasakaalu häired: nagu kõigil diureetikumravi saavatel patsientidel, tuleb sobivate intervallidega perioodiliselt määrata seerumi elektrolüütide taset.

Tiasiidid, k.a hüdroklorotiasiid, võivad põhjustada vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häireid (hüpokaleemia, hüponatreemia ja hüpokloreemiline alkaloos). Hoiatavateks vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häirete tunnusteks on: suukuivus, janu, nõrkus, letargia, unisus, rahutus, lihasevalu või krambid, lihasvähitus, hüpotensioon, oliguuria, tahhükardia, seedetraktihäired nagu iiveldus või oksendamine.

Ehkki tiasiid-diureetikumide kasutamisel võib kujuneda hüpokaleemia, võib samaaegne irbesartaani manustamine vähendada diureetikumitest põhjustatud hüpokaleemiat. Hüpokaleemia risk on suurem maksatsirroosiga patsientidel, suure diureesiga patsientidel, suukaudselt ebapiisavalt elektrolüüte saavatel patsientidel ja patsientidel, kes saavad samaaegset ravi kortikosteroididega või AKTH-ga. Tänu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'is sisalduvale irbesartaanile võib vastupidi tekkida hüperkaleemia, eriti neerukahjustuse ja/või südamepuudulikkuse ning diabeedi korral. Riskirühma patsientidel on soovitatav seerumi kaaliumitaseme adekvaatne jälgimine. Kaaliumisäästvate diureetikumide, kaaliumilisandite või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate manustamisel koos Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'iga tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

Irbesartaani hüponatreemiat vähendava või ennetava toime kohta andmed puuduvad. Kloriididefitsiit on tavaliselt kerge ega vaja ravi.

Tiasiidid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ja põhjustada kaltsiumitaseme vahelduvat ning kergelt tõusu seerumis ilma teadaoleva kaltsiumiainevahetuse häireta. Väljendunud hüperkaltsemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi indikaatoriks. Tiasiidide manustamine tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uurimist.

Tiasiidid suurendavad teadaolevalt magneesiumi eritumist uriiniga, mille tulemusena võib kujuneda hüpomagneemia.

Liitium: liitiumi ja Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Dopingutestid: ravimis sisalduv hüdroklorotiasiid võib põhjustada positiivse analüütilise reaktsiooni dopingutestide läbiviimisel.

Üldised: patsientidel, kelle vaskulaarne toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt südame raskekujulise paispuudulikkuse või neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on ravi seda süsteemi mõjutavate ravimitega nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja angiotensiin-II retseptorite blokaatorid seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria ja harva ägeda neerupuudulikkusega. Nagu ükskõik millise antihüpertensiivse ravimi kasutamisel, võib tugev vererõhu langus isheemilise kardiopaatia või isheemiatõvega patsiendil põhjustada müokardiinfarkti või ajuinfarkti.

Ülitundlikkusreaktsioon hüdroklorotiasiidile võib tekkida nii allergia või bronhiaalastma anamneesiga patsientidel kui ka ilma, kuid tõenäolisem on see sellise anamneesiga patsientidel.

Tiasiid-diureetikumide kasutamisel on esinenud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

Tiasiid-diureetikumide kasutamisel on esinenud fotosensitiivseid reaktsioone (vt lõik 4.8). Kui ravi ajal tekib fotosensitiivne reaktsioon, tuleks soovitada lõpetada ravi. Kui diureetikumi taasmääramine osutub vajalikuks, tuleb soovitada kaitsta katmata kehapiirkonda päikese või kunstliku ultraviolettkiirguse eest.

Rasedus: ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) ei tohi alustada raseduse ajal. Kui ravi jätkamist AIIRA'ga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasedumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne

ravi asendada sellisega, mille ohutusprofiil lubab kasutamist raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada asjakohase alternatiivse raviga (vt lõik 4.3 ja 4.6).

Laktoos: ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, galaktoositalumatuse, galaktoseemia või glükoosgalaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teised antihüpertensiivsed ravimid: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i antihüpertensiivne toime võib tugevneda teiste antihüpertensiivsete preparaatide samaaegsel kasutamisel. Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi (annustes kuni 300 mg irbesartaani/25 mg hüdroklorotiasiidi) on ohutult kasutatud koos teiste antihüpertensiivsete preparaatidega, sh kaltsiumikanali blokaatorid ja beeta-adrenoblokaatorid. Eelnev diureetikumide kasutamine suures annuses võib põhjustada hüpovoleemiat ja riski hüpotensiooni tekkeks, kui ravi alustatakse irbesartaaniga koos või ilma tiasiid-diureetikumita juhul kui kõigepealt ei korrigeerita hüpovoleemiat (vt lõik 4.4).

Liitium: liitiumi ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kooskasutamisel on teatatud liitiumi seerumikontsentratsiooni ja toksilisuse pöördumast suurenemisest. Sarnast toimet irbesartaaniga on siiani kirjeldatud väga harva. Enamgi, liitiumi renaalne kliirens väheneb tiasiidide kasutamisel, seega võib Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamisel liitiumi toksilisuse risk suureneda. Seetõttu on liitiumi ja Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kombineerimine mittesoovitav (vt lõik 4.4). Kui samaaegne manustamine osutub vajalikuks, on soovitatav hoolikalt jälgida liitiumisisaldust seerumis.

Kaaliumisisaldust mõjutavad preparaadid: hüdroklorotiasiidi kaaliumi väljutavat toimet tasakaalustab irbesartaani kaaliumi säästev toime. Hüdroklorotiasiidi toime kaaliumisisaldusele võib olla potentseeritud teiste kaaliumikadu ja hüpokaleemiat soodustavate ravimite poolt (nt teised kaliureetilised diureetikumid, lahtistid, amfoteritsiin, karbenoksoloon, bensüülpenitsilliini naatriumi sool). Ja vastupidi, tuginedes kogemustele reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi toimivate teiste ravimite kasutamisel, samaaegne kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste kaaliumi seerumisisaldust suurendavate ravimite (nt hepariin) kasutamine võib põhjustada kaaliumisisalduse suurenemist seerumis. Sellise riskiga patsientidel tuleb seerumi kaaliumisisaldust asjakohaselt jälgida.

Ravimid, mille toimet mõjutavad kaaliumisisalduse häired: seerumi kaaliumisisalduse regulaarne jälgimine on soovitatav Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i koosmanustamisel ravimitega, mille toimet mõjutavad kaaliumitaseme häired (nt digitaalse glükosiidid, antiarütmikumid).

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid: angiotensiin-II antagonistide samaaegsel manustamisel mitte-steroidsete põletikuvastaste ravimitega (nt selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (> 3 g/päevas) ja mitte-selektiivsed MSPVR-d) võib antihüpertensiivne toime väheneda. Nagu AKE-inhibiitorite, võib ka angiotensiin-II antagonistide ja MSPVR-ite kooskasutamine põhjustada neerufunktsiooni halvenemise riski suurenemist, sealhulgas võimalikku ägedat neerupuudulikkust ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemist eeskätt eelnevalt nõrgenenud neerufunktsiooniga patsientidel. Eriti eakatel nõuab kombinatsiooni manustamine ettevaatust. Patsient peab olema eelnevalt adekvaatselt hüdreeritud ja tuleks kaaluda neerufunktsiooni jälgimist kaasneva ravi alustamisel ning perioodiliselt pärast seda.

Lisainformatsioon irbesartaani koostoimete kohta: hüdroklorotiasiid ei mõjutanud kliinilistes uuringutes irbesartaani farmakokineetikat. Irbesartaan metaboliseerub peamiselt CYP2C9 vahendusel ja vähemal määral moodustades glukuroniidi. Irbesartaani manustamisel koos varfariiniga, ravimiga, mis metaboliseerub CYP2C9 kaudu ei ilmnunud märkimisväärsed farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid. CYP2C9 indutseerijate, nagu näiteks rifampitsiin mõju irbesartaani farmakokineetikale ei ole hinnatud. Irbesartaani samaaegne manustamine ei mõjutanud digoksiini farmakokineetikat.

Lisainformatsioon hüdroklorotiasiidi koosotoimete kohta: samaaegsel manustamisel võivad järgmised ravimid anda koostoimeid tiasiid-diureetikumidega:

Alkohol: ortostaatiline hüpotensioon võib tugevneda;

Antidiabeetilised ravimid (suukaudsed ja insuliin): võib osutuda vajalikuks antidiabeetilise ravimi annuse korrigeerimine (vt lõik 4.4);

Kolestüramiin ja kolestipool vaigud: anioonsete ioonvahetusvaikude juuresolekul hüdroklorotiasiidi imendumine häirub;

Kortikosteroidid, AKTH: võib süveneda elektrolüütide defitsiit, eriti hüpokaleemia;

Digitaalse glükosiidid: tiasiidide poolt põhjustatud hüpokaleemia või hüpomagneseemia soodustavad digitaalsest indutseeritud südame rütmihäirete teket (vt lõik 4.4);

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid: mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite manustamine võib mõnel patsiendil vähendada tiasiid-diureetikumi diureetilist, natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet;

Vasopressiivsed amiinid (nt noradrenaliin): vasopressiivsete amiinide toime võib väheneda, kuid mitte tasemeni, mis välistaks nende kasutamist;

Mittedepolariseerivad müorelaksandid (nt tubokurariin): hüdroklorotiasiid võib tugevdada mittedepolariseerivate skeetilihasrelaksantide toimet;

Podagravastased ravimid: hüdroklorotiasiidi kusihaape seerumisisaldust tõstva toime tõttu võib vajalikuks osutuda podagravastaste ravimite annuse korrigeerimine. Probenetsiidi või sulfiinipüraasooni annuse suurendamine võib osutuda vajalikuks. Koosmanustamine tiasiid-diureetikumidega võib suurendada ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust allopurinoolile;

Kaltsiumisoolad: tiasiid-diureetikumid võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse tõusu ekskretsiooni vähendamise kaudu. Kui kaltsiumilisandeid või kaltsiumisäästavaid ravimeid (nt ravi vitamiiniga D) on vajalik määrata, võib vajalikuks osutuda kaltsiumi seerumitaseme jälgimine ja kaltsiumi annuse kohandamine;

Muud koostoimed: tiasiidid võivad tugevdada beeta-blokaatorite ja diasoksiidi hüperglükeemilist toimet. Antikoliinergilised preparaadid (nt atropiin, biperideen) võivad suurendada tiasiiditüüpi diureetikumide biosaadavust, vähendades mao-sooletrakti motoorikat ja mao tühjenemise kiirust. Tiasiidid võivad suurendada amantadiini kõrvaltoimete tekkimise ohtu. Tiasiidid võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat) eliminatsiooni neerude kaudu ja suurendada nende müelosupressiivset toimet.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus:

AIIRA ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). AIIRA kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised andmed ei võimalda üheselt määrata riski teratogeensuse tekkeks AKE inhibiitorite kasutamisel raseduse esimesel trimestril, sellegipoolest ei saa ka välistada selle riski vähest suurenemist. Kuivõrd usaldusväärsed epidemioloogilised andmed angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) seotud riskist puuduvad, võivad sarnased ohud olla seotud ka selle ravimiklassiga. Kui ravi jätkamist ARB'iga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasestumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutus raseduse ajal on tõestatud. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada muu asjakohase raviga.

Ravi AIIRA'ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimesel teadaolevalt fetotoksilisust (neerufunktsiooni nõrgenemine, oligohüdramnion, kolju luustumise peetus) ning toksilisust vastsündinul (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui AIIRA on kasutatud raseduse teisel trimestril või hiljem on soovitatav sonograafiliselt kontrollida loote neerufunktsiooni ja koljut.

Imikut, kelle ema on kasutanud AIIRA tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Tiasiidid läbivad platsentaarbarjääri ja ilmnevad nabaväädi veres. Nad võivad põhjustada platsentaarse perfusiooni langust, loote elektrolüütide tasakaaluhäireid ja võimalik ka teisi, täiskasvanutel tekkivaid reaktsioone. Ema tiasiidraviga on kirjeldatud neonataalse trombotsütopeeniat või loote või neonataalse ikteruse juhtumeid. Kuna Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sisaldab hüdroklorotiasiidi, ei ole selle kasutamine raseduse esimese trimestri ajal soovitatud. Juba raseduse planeerimise ajal tuleb ravi vahetada välja sobiva vastu.

Imetamine:

Kuivõrd andmeid Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamisest imetamise ajal ei ole, ei ole soovitatav Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i siis kasutada ning eelistada tuleks ravimit, mille ohutusprofiil lubab kasutamist imetamise ajal, eriti kui rinnaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Farmakodünaamiliste omaduste põhjal ei ole tõenäoline, et Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS seda mõjutaks. Autojuhtimisel või masinate käsitsemisel tuleb arvesse võtta, et hüpertensiooni ravi ajal võivad aegajalt tekkida pearinglus või väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon:

Spontaanselt teatatud või platseebo-kontrolliga uuringutes erinevate annustega 898 hüpertensiivsel patsiendil esinenud kõrvaltoimed (annuste vahemik: 37,5 mg/6,25 mg kuni 300 mg/25 mg irbesartaani/hüdroklorotiasiidi) ning spontaanselt teatatud kõrvaltoimed on toodud Tabelis 1.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt:

väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: Platseebo-kontrolliga uuringutest ning spontaanselt teatatud kõrvaltoimed*

<i>Uuringud:</i>	Sage:	uurea (BUN), kreatiniini ja kreatiinkinaasi tõus
	Aeg-ajalt:	seerumi kaaliumi- ja naatriumisisalduse langus
<i>Südame häired:</i>	Aeg-ajalt:	minestus, hüpotensioon, tahhükardia, tursed
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	Sage:	pearinglus
	Aeg-ajalt:	ortostaatiline pearinglus
	Teadmata:	peavalu
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused:</i>	Teadmata:	tinnitus
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	Teadmata:	köha
<i>Seedetrakti häired:</i>	Sage:	iiveldus/oksendamine

	Aeg-ajalt:	kõhulahtisus
	Teadmata:	düspepsia, düsgeusia
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	Sage:	urineerimishäired
	Teadmata:	neerufunktsiooni kahjustus, sealhulgas neerupuudulikkus üksikutel riskirühma patsientidel (vt lõik 4.4)
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:</i>	Aeg-ajalt:	jäsemete turse
	Teadmata:	artralgia, müalgia
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	Teadmata:	hüperkaleemia
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	Aeg-ajalt:	naha punetus
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Sage:	väsimus
<i>Immuunsüsteemi häired:</i>	Teadmata:	ülitundlikkusreaktsioonid nagu angioödeem, lööve, urtikaaria
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	Teadmata:	hepatiit, muutused maksafunktsiooni näitajates
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:</i>	Aeg-ajalt:	seksuaaldüsfunktsioon, libiido muutused

*Spontaanselt teatatud kõrvaltoimete sagedus on märgitud "Teadmata".

Lisainformatsioon üksikkomponentide kohta: lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele kombineeritud ravimi kohta on kõrvaltoimeid eelnevalt teatatud kumagi üksikkomponenti kohta, mis võivad olla ka Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i potentsiaalseteks kõrvaltoimeteks. Tabelites 2 ja 3 on toodud Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i komponentide kohta teatatud kõrvaltoimed.

Tabel 2: Kõrvaltoimed, mis on teatatud vaid **irbesartaani** kasutamisel

<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Aeg-ajalt:	vaheldumisi
---	------------	-------------

Tabel 3: Kõrvaltoimed (sõltumata seosest ravimiga), mis on teatatud vaid **hüdroklorotiasiidi** kasutamisel

<i>Uuringud:</i>	Teadmata	elektrolüütide tasakaaluhäired (sh. hüpokaleemia ja hüponatreemia, vt lõik 4.4), hüperurikeemia, glükoosuria, hüperglükeemia, kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõus
<i>Südame häired:</i>	Teadmata	südame arütmia
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i>	Teadmata	aplastiline aneemia, luuüdi depressioon, neutropeenia/agranulotsütoos, hemolüütiline aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	Teadmata	vertiigo, paresteesia, kerge pearinglus, rahutus
<i>Silma kahjustused:</i>	Teadmata	mööduv hägusnägemine, ksantopsia
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	Teadmata	respiratoorne distress (k.a. pneumoniit ja kopsuturse)
<i>Seedetrakti häired:</i>	Teadmata	pankreatiit, anoreksia, diarröa, kõhukinnisus, maoärritus, siaaladeniit, isu kaotus
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	Teadmata	interstitsiaalne nefriit, neerufunktsiooni häired
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	Teadmata	anafülaktilised reaktsioonid, toksiline epidermaalne nekrolüüs, nekrotiseeriv angiit (vaskuliit, kutaanne vaskuliit), erütematoosse luupuse-sarnased nahareaktsioonid, lööve, erütematoosse

		luupuse nahavormi ägenemine, fotosensitiivsed reaktsioonid, lööve, nõgestõbi
<i>Lihask-skeleti ja sidekoe kahjustused:</i>	Teadmata	nõrkus, lihasspasimid
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	Teadmata	posturaalne hüpotensioon
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Teadmata	palavik
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	Teadmata	ikterus (intrahepaatiline kolestaatiline kollasus)
<i>Psühhiaatrilised häired:</i>	Teadmata	depressioon, unehäired

Hüdroklorotiasiidi annusest sõltuvad kõrvaltoimed (eeskätt elektrolütide tasakaaluhäired) võivad süveneda hüdroklorotiasiidi annuse tiitrimisel.

4.9 Üleannustamine

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i üleannustamise kohta puudub konkreetne informatsioon. Patsiendid peavad olema pideva järelevalve all, ravi on sümptomaatiline ja toetav. Ravi sõltub ravimi võtmisest möödunud ajast ja sümptomite tõsidusest. Soovitavate ravivõtete hulka kuuluvad oksendamise esilekutsumine ja/või maoloputus. Üleannustamise korral võib olla abiks ka aktiveeritud süsi. Sageli tuleb kontrollida seerumi elektrolütide ja kreatiniini sisaldust. Hüpotensiooni korral tuleb patsient asetada selili asendisse, kiiresti asendada soolade ja vedeliku kadu.

Irbesartaani tõenäolisemad üleannuse avaldumisvormid on hüpotensioon ja tahhükardia, võib esineda ka bradükardiat.

Hüdroklorotiasiidi üleannustamist seostatakse elektrolütide kaotuse tekkimise (hüpokaleemia, hüpokloreemia, hüponatreemia) ja ülemäärasest diureesist tingitud dehüdratsiooniga. Kõige sagedasemaks tunnuseks ja sümptomiks üledoseerimisel on iiveldus ja somnolentsus. Hüpokaleemia võib põhjustada lihasspasme ja/või vallandada südame rütmihäireid, mida on seostatud ka samaaegselt kasutatavate südameglükosiidide või teatud antiarütmikumide toimega.

Irbesartaan ei ole hemodialüüsitav. Hüdroklorotiasiidi eritumise määr hemodialüüsiga ei ole teada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: angiotensiin-II antagonist, kombinatsioonid
ATC-kood: C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS on angiotensiin-II retseptori antagonist irbesartaani ja tiasiidi diureetikumi hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravim. Toimeainete kombineerimisel saavutatakse aditiivne antihüpertensiivne toime, mis alandab vererõhku enam kui kumbki komponent eraldi.

Irbesartaan on tugevatoimeline, suukaudselt aktiivne, selektiivne angiotensiin-II retseptori (alatüüp AT₁) antagonist. Tõenäoliselt blokeerib see kõik angiotensiin-II AT₁-retseptoriga seotud toimed, olenemata angiotensiin-II päritolust või sünteesi teest. Angiotensiin-II (AT₁) retseptorite selektiivne antagonism põhjustab plasmas reniini ja angiotensiin-II sisalduse suurenemist ning aldosterooni plasmakontsentratsiooni vähenemist. Irbesartaani soovitatud annuste manustamisel monoteraapiana ei muutu seerumi kaaliumisisaldus märkimisväärselt patsientidel elektrolütide tasakaaluhäirete riskita (vt lõik 4.4 ja 4.5). Irbesartaan ei inhibeeri AKE (kininaas-II), mis genereerib angiotensiin-II ja lammutab bradükiniini inaktiivseteks metaboliitideks. Irbesartaani toimimiseks ei ole vajalik metaboolne aktivatsioon.

Hüdroklorotiasiid on tiasiid-diureetikum. Tiasiidide hüpertensiivse toime mehhanism ei ole täielikult teada. Tiasiidid mõjutavad neerudes elektrolüütide reabsorptsiooni tubulaarmehhanismi, suurendades otseselt naatriumi ja kloriidide ekskretsiooni enam-vähem võrdses koguses. Hüdroklorotiasiidi diureetiline toime vähendab plasmamahtu, suurendab plasma reniini aktiivsust, suurendab aldosterooni sekretsiooni, misjärel suureneb kaaliumi ja vesinikkarbonaadi kaotus uriiniga ja väheneb seerumi kaaliumisisaldus. Eeldatavasti reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi blokeerumise tõttu, peatab irbesartaani samaaegne manustamine nendest diureetikumidest põhjustatud kaaliumikaotuse. Hüdroklorotiasiidi diureetiline toime algab 2 tundi pärast manustamist, maksimumtoime esineb 4 tundi pärast manustamist, kusjuures toime kestab ligikaudu 6...12 tundi.

Hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani kombineerimine terapeutilises annusevahemikus toob kaasa annusest sõltuva aditiivse vererõhu languse. 12,5 mg hüdroklorotiasiidi lisamine 300 mg irbesartaanile üks kord päevas patsientidele, kellel ainult 300 mg irbesartaaniga ei saavutatud piisavat ravitoimet, saavutati täiendav platseebo-korrigeeritud diastoolse vererõhu langus kuni 6,1 mmHg (24 tundi pärast annustamist). Kombinatsioon 300 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi tekitab üldiselt kuni 13,6/11,5 mmHg platseebo-korrigeeritud süstoolse/diastoolse vererõhu languse.

Piiratud ulatusega kliinilised andmed (7 patsienti 22-st) osutavad, et patsientidel, kelle vererõhk ei olnud kontrollitud 300 mg/12,5 mg kombinatsiooniga võib saada ravivastuse annuse tiitrimisel kuni 300 mg/25 mg. Sellistel patsientidel täheldati nii süstoolse kui ka diastoolse vererõhu täiendavat alanemist (vastavalt 13,3 ja 8,3 mm Hg).

Kerge ja mõõduka hüpertensiooniga patsientidele üks kord päevas annustatuna annab 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi keskmise süstoolse/diastoolse platseebo-korrigeeritud vererõhu languse kuni 12,9/6,9 mmHg (24 tundi pärast annustamist). Toime maksimum esineb 3...6 tunnil. Ambulatoorse vererõhumonitooringu abil hinnates annab 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi kombinatsioon üks kord päevas manustatuna 24 tundi püsiva vererõhu languse keskmise 24-tunnise platseebo-korrigeeritud süstoolse/diastoolse vererõhu langusega kuni 15,8/10,0 mmHg. Ambulatoorsel vererõhumonitooringul oli Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i 150 mg/12,5 mg minimaalse ja maksimaalse vererõhulanguse suhe 100%. Vastuvõtu ajal mansettaparaadiga mõõdetud minimaalse ja maksimaalse vererõhulanguse suhe oli Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg ja Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg puhul vastavalt 68% ja 76%. Manustamisel üks kord päevas ei tekkinud toime maksimumil ülemääraast vererõhu langust ja saavutati ohutu ja efektiivne vererõhu langus 24 tunniks.

Irbesartaani lisamine ravile patsientidel, kelle vererõhk ei olnud adekvaatselt kontrollitud ainult 25 mg hüdroklorotiasiidiga, andis täiendava platseebo-korrigeeritud süstoolse/diastoolse vererõhu languse 11,1/7,2 mmHg.

Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni vererõhku langetav toime ilmneb pärast esimest annust, muutub oluliseks 1...2 nädala pärast ja saavutab maksimumi 6...8 nädalaks. Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi toime püsis pikaajalistes järeluuringutes üle aasta. Tagasilöögi-hüpertensiooni ei ole täheldatud ei eraldi manustatud irbesartaani ega hüdroklorotiasiidiga, kuigi vastavaid uuringuid Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'iga ei ole tehtud.

Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni toimet haigestumusele ja suremusele ei ole uuritud. Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et pikaajaline ravi hüdroklorotiasiidiga vähendab kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse riski.

Ravivastus Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'ile ei sõltu vanusest ega soost. Nagu ka teiste reniini-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega, on ka ravivastus irbesartaani monoterapiale hüpertensiooniga mustanahalistel patsientidel märkimisväärselt väiksem. Kui irbesartaani manustatakse väikese annuse hüdroklorotiasiidiga (nt 12,5 mg päevas), on antihüpertensiivne toime mustanahalistele patsientidele lähedane mitte-mustanahalistega.

Raske hüpertensiooni (defineeritud kui SeDBP $\geq$ 110 mmHg) esmases ravis hinnati Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i efektiivsust ja ohutust multitsentrilises randomiseeritud topeltpimendatud

aktiivse kontrollrühmaga 8 nädalat väldanud paralleelrühmadega uuringus. Suhtes 2:1 randomiseeriti kokku 697 patsienti saama kas 150 mg/12,5 mg irbesartaani/hüdroklorotiasiidi või 150 mg irbesartaani, mille annus tuli (enne kui hinnati ravivastust madalamale annusele) ühe nädala möödudes suurendada vastavalt kuni 300 mg/25 mg irbesartaani/hüdroklorotiasiidi või 300 mg irbesartaani.

Värvatutest 58% olid meessoost. Patsientide keskmine vanus oli 52,5 aastat, 13% neist oli ≥ 65 -aastased ning vaid 2% olid ≥ 75 -aastased. Diabeet esines 12%, hüperlipideemia 34% ning kõige sagedasema kardiovaskulaarse haigusena stabiilne stenokardia 3,5% uuringus osalenutest.

Uuringu esmaseks eesmärgiks oli võrrelda patsientide osakaale, kellel diastoolne vererõhk istudes alanes ravieesmärgini ($\text{SeDBP} < 90 \text{ mmHg}$) uuringu viiendaks ravinädalaks. Kombinatsioonravi rühmas saavutas ravieesmärgi, $\text{SeDBP} < 90 \text{ mmHg}$ enne ravimi manustamist, 47,2% patsientidest võrreldes 33,2% irbesartaani rühmas ($p = 0,0005$). Keskmine ravieelne vererõhk oli ligikaudu 172/113 mmHg mõlemas rühmas ning SeSBP/SeDBP alanes uuringu viiendaks ravinädalaks vastavalt 30,8/24,0 mmHg ja 21,1/19,3 mmHg võrra irbesartaan/hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani rühmas ($p < 0,0001$).

Kombinatsioonravirühmas teatatud kõrvaltoimete tüübid ja sagedus oli sarnane kõrvaltoimete profiiliga monoravi saanud patsientidel. Süngoobi esinemisest ei teatatud 8-nädalase raviperioodi kestel kummaski ravirühmas. Kombinatsioonravi ja monoterapia rühmas esines kõrvalnähtuna hüpotensioon vastavalt 0,6% ja 0% ning pearinglus 2,8% ja 3,1% patsientidest.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani koosmanustamine ei mõjuta kummagi komponendi farmakokineetikat.

Irbesartaan ja hüdroklorotiasiid on suu kaudu manustatavad ained ega vaja toime avaldumiseks biotransformatsiooni organismis. Irbesartaan Hydrochlorothiazide BMS'i suukaudse manustamise järel on biosaadavus 60...80% irbesartaani ja 50...80% hüdroklorotiasiidi puhul. Toit ei mõjuta Irbesartaan Hydrochlorothiazide BMS'i biosaadavust. Ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas saavutatakse irbesartaani puhul 1,5...2 tundi ja hüdroklorotiasiidi puhul 1...2,5 tundi pärast suukaudset manustamist.

Irbesartaan seondub plasmavalkudega umbes 96% ulatuses; vererakkudega seundumine on ebaoluline. Irbesartaani jaotusruumala on 53...93 liitrit. Hüdroklorotiasiid seondub plasmavalkudega umbes 68% ulatuses, jaotusruumala on 0,83...1,14 l/kg.

Irbesartaani farmakokineetika on annusvahemikus 10...600 mg lineaarne ja annusega proportsionaalne. Üle 600 mg (2-kordne maksimaalne soovitatud annus) suukaudse annuse manustamisel oli imendumise suurenemine proportsionaalsest väiksem, selle nähtuse mehhanism ei ole selge. Organismi kogukliirens ja renaalne kliirens olid vastavalt 157...176 ja 3...3,5 ml/min. Irbesartaani täieliku eliminatsiooni poolväärtusaeg on 11...15 tundi. Manustamisel üks kord ööpäevas saabub püsikontsentratsioon plasmas 3 päeva pärast ravi alustamist. Kestval üks kord ööpäevas manustamisel täheldati vähest irbesartaani kumuleerumist plasmas ($< 20\%$). Uuringus täheldati hüpertensiooniga naispatsientidel pisut suuremat plasmakontsentratsiooni. Kuid irbesartaani poolväärtusaegades ja kumulatsioonis erinevusi ei esinenud. Annuse kohandamine naispatsientidel ei ole vajalik. Irbesartaani AUC ja $C_{\max}$ olid pisut suuremad eakatel patsientidel (≥ 65 -aastastel) kui noorematel isikutel (18...40 aastastel). Lõplik poolväärtusaeg ei olnud märkimisväärselt muutunud. Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Hüdroklorotiasiidi keskmine plasma poolväärtusaeg varieerub 5...15 tunnini.

Märgistatud ^{14}C irbesartaani suukaudse või intravenoosse manustamise järgselt oli 80...85% ringlevast plasma radioaktiivsusest tuvastatav muutumata irbesartaanina. Irbesartaan metaboliseeritakse maksas glükuroniseerimise ja oksüdeerimise teel. Peamiseks ringlevaks metaboliidiks on irbesartaanglükuroniid (umbes 6%). *In vitro* uuringud näitavad, et irbesartaan oksüdeeritakse peamiselt tsütokroom P450 isoensüümi CYP2C9, tühisel määral ka CYP3A4 poolt. Irbesartaan ja selle metaboliidid erituvad nii sapi kui neerude kaudu. Nii peroraalsel kui ka intravenoosel ^{14}C irbesartaani

manustamisel, on umbes 20% radioaktiivsusest määratav uriinis, ülejäänud roojas. Vähem kui 2% manustatud annusest eritub uriiniga muutumatu irbesartaanina. Hüdroklorotiasiid ei metaboliseeru, vaid eritub kiirelt neerude kaudu. Vähemalt 61% suukaudsest annusest elimineerub neerude kaudu 24 tunni jooksul muutumatult. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri, kuid mitte hematoentsefaalbarjääri, ning eritub rinnapiima.

Neerupuudulikkus: irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt neerupuudulikkusega või hemodialüüsitavatel patsientidel. Irbesartaan ei ole hemodialüüsiga organismist eemaldatav. Patsientidel kreatiniinikliirensiga < 20 ml/min, pikeneb hüdroklorotiasiidi poolväärtusaeg plasmas 21 tunnini.

Maksapuudulikkus: irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt kerge ja keskmise raskusega maksatsirroosiga patsientidel. Raske maksapuudulikkusega patsientidega ei ole uuringuid läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Irbesartaan/hüdroklorotiasiid: irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni potentsiaalset toksilisust hinnati rottidel ja makaakidel kuni 6 kuud väldanud uuringutes. Toksilisi ilminguid, mis võiksid omada tähendust inimese juures ei täheldatud. Järgmisi muutusi, mida täheldati irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonis annustes 10/10 ja 90/90 mg/kg/päevas saanud rottidel ja makaakidel, ka ühega neist kahest ravimist ja/või tekkisid need sekundaarselt vererõhulangusele (märkimisväärsed toksikoloogilisi koostoimeid ei täheldatud):

- neerude muutused, mida iseloomustab urea ja kreatiniini seerumikontsentratsiooni kerge tõus ja jukstaglomerulaaraparaadi hüperplaasia/hüpertroofia, mis on irbesartaani ja reniin-angiotensiin süsteemi koostoime otsene tagajärg;
- kerged muutused erütrotsüütide parameetrites (erütrotsüütide arv, hemoglobiin, hematokrit);
- mõnel rottil täheldati mao värvuse muutust, haavandeid ja maolimaskesta nekroosikoldeid 6-kuulises toksilisuse uuringus irbesartaaniga annuses 90 mg/kg/päevas, hüdroklorotiasiidiga annuses 90 mg/kg/päevas ja irbesartaan/hüdroklorotiasiidiga 10/10 mg/kg/päevas. Neid kahjustusi ei täheldatud makaakidel;
- hüdroklorotiasiidi toime tõttu seerumi kaaliumisisalduse langus, mida sai osaliselt ära hoida, kui hüdroklorotiasiidi manustati kombinatsioonis irbesartaaniga.

Enamus ülaltoodud toimeid tekib irbesartaani farmakoloogilise aktiivsuse tõttu (angiotensiin-II blokeerimisest tingitud reniini vabanemise pärssimine, koos reniini tootvate rakkude stimulatsiooniga) ja ilmneb samuti AKE inhibiitoritega. Nendel leidudel ei ole mingit seost irbesartaani/hüdroklorotiasiidi terapeutiliste annuste kasutamisega inimestel.

Teratogeenset toimet ei täheldatud, kui emastele rottidel manustati kombineeritult irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi toksilises annuses. Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni toimeid fertiilsusele loomuuuringutes ei hinnatud, kuna ei ole alust arvata, et inimesel või loomal tekiks kõrvaltoimeid fertiilsusele kas irbesartaani või hüdroklorotiasiidi eraldi manustamisel. Siiski on teine angiotensiin-II antagonist eraldi manustatuna mõjutanud loomadel fertiilsuse näitajaid. Selline leid teise angiotensiin-II antagonistiga esines isegi väiksemate annuste korral manustatuna kombinatsioonis hüdroklorotiasiidiga.

Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni manustamisel ei täheldatud mutageenset ega klastogeenset toimet. Kartsinogeenset toimet irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombineeritud manustamisel ei ole loomkatsetes uuritud.

Irbesartaan: teadaolevalt ei ole kliiniliselt kasutatavate annuste puhul ühtki ebanormaalselt süsteemset või sihtorganile toksilist toimet ilmnenu. Mittekliinilistes ohutusuuringutes tekitasid irbesartaani suured annused (≥ 250 mg/kg/ööpäevas rottidel ja ≥ 100 mg/kg/ööpäevas makaakidel) languse punavereliblede näitajates (erütrotsüütide arv, hemoglobiin, hematokrit). Irbesartaani väga suurte annuste (≥ 500 mg/kg/ööpäevas) kasutamisel tekkisid rottidel ja makaakidel neerudes degeneratiivsed muutused (nt interstitsiaalne nefriit, tubulaarne distensioon, basofiilsed tuubulid, plasma urea ja kreatiniini sisalduse tõus), mis arvatakse tekkivat sekundaarsena ravimi

hüpotensiivsele toimele ja viivad neeruperfusiooni alanemisele. Lisaks tekitab irbesartaan jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiat/hüpertroofiat (rottidel annuses ≥ 90 mg/kg/ööpäevas, makaakidel ≥ 10 mg/kg/ööpäevas). Kõik need muutused arvatakse olevat seotud irbesartaani farmakoloogilise toimega. Irbesartaani terapeutilised annused inimesel ei paista omavat jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiale/hüpertroofiale mingit tähendust.

Mutageenset, klastogeenset ega kartsinogeenset toimet ei ole täheldatud.

Loomkatsed irbesartaaniga näitasid roti lootel mööduvat toksilist toimet (neeruvaagna suurenenud kavitatsioon, hüdreureeter või subkutaanne ödeem), mis pärast sündi taandusid. Kүүлikutel tekkis varane abort annustes, mis on emasorganismile toksiline, ka surmav. Teratogeenset toimet ei täheldatud kүүлikutel ega rottidel.

Hüdroklorotiasiid: kuigi mõnes katsemudelil leiti ebakindlaid tõendeid genotoksilisusest või kartsinogeensusest, ei ole hüdroklorotiasiidi ulatuslik kasutamiskogemus inimesel näidanud seost kasutamise ja uudismoodustiste tekke suurenemise vahel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

laktoosmonohüdraat

mikrokristalne tselluloos

naatriumkroskarmelloos

Hüpromelloos

ränidioksiid

magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate:

laktoosmonohüdraat

hüpromelloos

titaandioksiid

makrogool 3000

Punane ja kollane raudoksiid

carnauba vaha

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendis 14 õhukese polümeerikattega tabletti; 1 PVC/PVDC/Alumiinium blister 14 õhukese polümeerikattega tabletiga.

Pakendis 28 õhukese polümeerikattega tabletti; 2 PVC/PVDC/Alumiinium blistrit 14 õhukese polümeerikattega tabletiga.

Pakendis 56 õhukese polümeerikattega tabletti; 4 PVC/PVDC/Alumiinium blistrit 14 õhukese polümeerikattega tabletiga.

Pakendis 84 õhukese polümeerikattega tabletti; 6 PVC/PVDC/Alumiinium blistrit 14 õhukese polümeerikattega tabletiga.

Pakendis 98 õhukese polümeerikattega tabletti; 7 PVC/PVDC/Alumiinium blistrit 14 õhukese polümeerikattega tabletiga.

Pakendis 56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti; 7 PVC/PVDC/Alumiinium blistrit 8 x 1 üheannuselises perforeeritud blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/06/369/017-022

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 19. jaanuar 2007.

Müügiloa uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti (EMA) kodulehel <http://www.emea.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg irbesartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

Abiaine:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 53,3 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Roosa, kaksikkumer, ovaalne, sissepressitud südame kujutis ühel poolel ja sissegraveeritud number 2788 teisel poolel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi.

Fikseeritud annusega kombinatsioon on näidustatud täiskasvanud patsientidele, kellel vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitav irbesartaani või hüdroklorotiasiidiga eraldi võetuna (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i võib võtta üks kord päevas koos toiduga või ilma.

Soovitada võib ka annuse tiitrimist individuaalsete toimeaine komponentidega (st. irbesartaani ja hüdroklorotiasiidiga).

Kliinilisel sobivusel kaalutakse üleminekut monoteraapialt kindlaksmääratud annustes fikseeritud kombinatsioonidele.

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitud hüdroklorotiasiidi või 150 mg irbesartaaniga eraldi võetuna;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhu kontrollimiseks 300 mg irbesartaani või Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg ei ole piisav.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhu kontrollimiseks Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg ei ole piisav.

Suuremaid annused kui 300 mg irbesartaani/25 mg hüdroklorotiasiidi üks kord päevas ei soovitata.

Vajadusel võib Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i manustada koos mõne teise antihüpertensiivse ravimiga (vt lõik 4.5).

Neerupuudulikkus: hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu ei soovitata Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i raske neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidele. Neil patsientidel on lingudiureetikumid eelistatumad kui tiasiidid. Annuse korrigeerimine ei ole vajalik neerukahjustusega patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on ≥ 30 ml/min (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Maksapuudulikkus: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ei ole näidustatud raske maksakahjustusega patsientidele. Maksapuudulikkusega patsientidel tuleb tiasiide kasutada ettevaatusega. Kerge kuni keskmise raskusega maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole vaja Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i annust kohandada. (vt lõik 4.3).

Eakad patsiendid: eakatel patsientidel ei ole Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i annuse korrigeerimine vajalik.

Pediaatrilised patsiendid: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i ei soovitata kasutamiseks lastel ja noorukitel ebapiisavate ohutuse ja efektiivsuse andmete tõttu.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või ravimi ükskõik millise abiaine (vt lõik 6.1) või teiste sulfoonamiidide derivaatide suhtes (hüdroklorotiasiid on sulfoonamiidi derivaat).
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõik 4.4 ja 4.6)
- Raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min)
- Refraktoorne hüpokaleemia, hüperkalteemia
- Raske maksapuudulikkus, biliaarne tsirroos ja kolestaas.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpotensioon - hüpovoleemilised patsiendid: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i on hüpertensiivsetel patsientidel harva seostatud sümptomaatilise hüpotensiooniga, kui puuduvad teised hüpotensiooni riskifaktorid. Sümptomaatiline hüpotensioon võib tekkida vähenenud vedelikumahu ja/või naatriumisaldusega patsientidel, mis on tingitud tugevast diureetikumravist, soola hulga piiramisest dieedis, kõhulahtisusest või oksendamisest. Sellised seisundid tuleb korrigeerida enne ravi alustamist Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'iga.

Neeruarteri stenoos - renovaskulaarne hüpertensioon: bilateraalse neeruarteri stenoosiga või ühe funktsioneeriva neeru arteri stenoosiga patsientide ravimisel angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega või angiotensiin-II retseptorantagonistidega on suurenenud oht raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks. Kuigi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamisel pole sellist reaktsiooni tõendatud, tuleks niisuguste seisundite võimalust arvestada.

Neerupuudulikkus ja neerutrapiantatsioon: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i manustamisel neerufunktsiooni häirega patsientidele on soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi, kreatiniini ja kusiha sisaldust seerumis. Puuduvad kliinilised kogemused Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamisest hiljuti siirdatud neeruga patsientidel. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i ei tohi kasutada raske neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) (vt lõik 4.3). Kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel võib esineda tiasiid-diureetikumidega seotud asoteemiat. Annust ei ole vaja kohandada neerufunktsiooni häirega patsientidel kreatiniini kliirensiga ≥ 30 ml/min. Kerge ja mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirensiga ≥ 30 ml/min kuid < 60 ml/min) tuleb seda fikseeritud annusega ravimikombinatsiooni kasutada ettevaatusega.

Maksapuudulikkus: kahjustunud maksafunktsiooni või progresseeruva maksahaigusega patsientidel tuleks tiasiide kasutada ettevaatlikult, kuna väiksemadki muutused vedeliku ja elektrolüütide tasakaalus võivad põhjustada maksakoomat. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel kliinilised kogemused puuduvad.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia: sarnaselt teistele vasodilataatoritele, on vaja olla eriti ettevaatlik aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientide puhul.

Primaarne aldosteronism: primaarse aldosteronismiga patsiendid ei allu tavaliselt antihüpertensiivsele ravile reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi pärssimise kaudu toimivate ravimitega. Seetõttu ei ole Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamine soovitatav.

Ainevahetus ja endokriinsed toimed: tiasiidravi võib häirida glükoositaluvust. Diabeediga patsientidele võib olla vajalik insuliini või suukaudsete diabeediravimite annuse korrigeerimine. Tiasiidravi käigus võib latentne diabeet manifesteeruda.

Tiasiidraviga on seostatud kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõusu, kuigi 12,5 mg annusega, mis sisaldub Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'is, on see oht vähene või puudub.

Mõnel tiasiidravi saaval patsiendil võib tekkida hüperurikeemia või podagra ägenemine.

Elektrolüütide tasakaalu häired: nagu kõigil diureetikumravi saavatel patsientidel, tuleb sobivate intervallidega perioodiliselt määrata seerumi elektrolüütide taset.

Tiasiidid, k.a hüdroklorotiasiid, võivad põhjustada vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häireid (hüpokaleemia, hüponatreemia ja hüpokloreemiline alkaloos). Hoiatavateks vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häirete tunnusteks on: suukuivus, janu, nõrkus, letargia, unisus, rahutus, lihasevalu või krambid, lihasvähitus, hüpotensioon, oliguuria, tahhükardia, seedetraktihäired nagu iiveldus või oksendamine.

Ehkki tiasiid-diureetikumide kasutamisel võib kujuneda hüpokaleemia, võib samaaegne irbesartaani manustamine vähendada diureetikumitest põhjustatud hüpokaleemiat. Hüpokaleemia risk on suurem maksatsirroosiga patsientidel, suure diureesiga patsientidel, suukaudselt ebapiisavalt elektrolüüte saavatel patsientidel ja patsientidel, kes saavad samaaegset ravi kortikosteroididega või AKTH-ga. Tänu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'is sisalduvale irbesartaanile võib vastupidi tekkida hüperkaleemia, eriti neerukahjustuse ja/või südamepuudulikkuse ning diabeedi korral. Riskirühma patsientidel on soovitatav seerumi kaaliumitaseme adekvaatne jälgimine. Kaaliumisäästvate diureetikumide, kaaliumilisandite või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate manustamisel koos Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'iga tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

Irbesartaani hüponatreemiat vähendava või ennetava toime kohta andmed puuduvad. Kloriididefitsiit on tavaliselt kerge ega vaja ravi.

Tiasiidid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ja põhjustada kaltsiumitaseme vahelduvat ning kergest tõusu seerumis ilma teadaoleva kaltsiumiainevahetuse häireta. Väljendunud hüperkaltsemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi indikaatoriks. Tiasiidide manustamine tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uurimist.

Tiasiidid suurendavad teadaolevalt magneesiumi eritumist uriiniga, mille tulemusena võib kujuneda hüpomagneesemia.

Liitium: liitiumi ja Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Dopingutestid: ravimis sisalduv hüdroklorotiasiid võib põhjustada positiivse analüütilise reaktsiooni dopingutestide läbiviimisel.

Üldised: patsientidel, kelle vaskulaarne toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi aktiivsusest (nt südame raskekujulise paispuudulikkuse või neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on ravi seda süsteemi mõjutavate ravimitega nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja angiotensiin-II retseptorite blokaatorid seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria ja harva ägeda neerupuudulikkusega. Nagu ükskõik millise antihüpertensiivse ravimi kasutamisel, võib tugev vererõhu langus isheemilise kardiopaatia või isheemiatõvega patsiendil põhjustada müokardiinfarkti või ajuinfarkti.

Ülitundlikkusreaktsioon hüdroklorotiasiidile võib tekkida nii allergia või bronhiaalastma anamneesiga patsientidel kui ka ilma, kuid tõenäolisem on see sellise anamneesiga patsientidel.

Tiasiid-diureetikumide kasutamisel on esinenud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

Tiasiid-diureetikumide kasutamisel on esinenud fotosensitiivseid reaktsioone (vt lõik 4.8). Kui ravi ajal tekib fotosensitiivne reaktsioon, tuleks soovitada lõpetada ravi. Kui diureetikumi taasmääramine osutub vajalikuks, tuleb soovitada kaitsta katmata kehapiirkonda päikese või kunstliku ultraviolettkiirguse eest.

Rasedus: ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) ei tohi alustada raseduse ajal. Kui ravi jätkamist AIIRA'ga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasedumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne

ravi asendada sellisega, mille ohutusprofiil lubab kasutamist raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada asjakohase alternatiivse raviga (vt lõik 4.3 ja 4.6).

Laktoos: ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, galaktoositalumatuse, galaktoseemia või glükoosgalaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teised antihüpertensiivsed ravimid: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i antihüpertensiivne toime võib tugevneda teiste antihüpertensiivsete preparaatide samaaegsel kasutamisel. Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi (annustes kuni 300 mg irbesartaani/25 mg hüdroklorotiasiidi) on ohutult kasutatud koos teiste antihüpertensiivsete preparaatidega, sh kaltsiumikanali blokaatorid ja beeta-adrenoblokaatorid. Eelnev diureetikumide kasutamine suures annuses võib põhjustada hüповoleemiat ja riski hüpotensiooni tekkeks, kui ravi alustatakse irbesartaaniga koos või ilma tiasiid-diureetikumita juhul kui kõigepealt ei korrigeerita hüповoleemiat (vt lõik 4.4).

Liitium: liitiumi ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kooskasutamisel on teatatud liitiumi seerumikontsentratsiooni ja toksilisuse pöördumast suurenemisest. Sarnast toimet irbesartaaniga on siiani kirjeldatud väga harva. Enamgi, liitiumi renaalne kliirens väheneb tiasiidide kasutamisel, seega võib Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamisel liitiumi toksilisuse risk suureneda. Seetõttu on liitiumi ja Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kombineerimine mittesoovitatav (vt lõik 4.4). Kui samaaegne manustamine osutub vajalikuks, on soovitatav hoolikalt jälgida liitiumisisaldust seerumis.

Kaaliumisisaldust mõjutavad preparaadid: hüdroklorotiasiidi kaaliumi väljutavat toimet tasakaalustab irbesartaani kaaliumi säästev toime. Hüdroklorotiasiidi toime kaaliumisisaldusele võib olla potentseeritud teiste kaaliumikadu ja hüpokaleemiat soodustavate ravimite poolt (nt teised kaliureetilised diureetikumid, lahtistid, amfoteritsiin, karbenoksoloon, bensüülpenitsilliini naatriumi sool). Ja vastupidi, tuginedes kogemustele reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi toimivate teiste ravimite kasutamisel, samaaegne kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste kaaliumi seerumisisaldust suurendavate ravimite (nt hepariin) kasutamine võib põhjustada kaaliumisisalduse suurenemist seerumis. Sellise riskiga patsientidel tuleb seerumi kaaliumisisaldust asjakohaselt jälgida.

Ravimid, mille toimet mõjutavad kaaliumisisalduse häired: seerumi kaaliumisisalduse regulaarne jälgimine on soovitatav Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i koosmanustamisel ravimitega, mille toimet mõjutavad kaaliumitaseme häired (nt digitaalse glükosiidid, antiarütmikumid).

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid: angiotensiin-II antagonistide samaaegsel manustamisel mitte-steroidsete põletikuvastaste ravimitega (nt selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (> 3 g/päevas) ja mitte-selektiivsed MSPVR-d) võib antihüpertensiivne toime väheneda. Nagu AKE-inhibiitorite, võib ka angiotensiin-II antagonistide ja MSPVR-ite kooskasutamine põhjustada neerufunktsiooni halvenemise riski suurenemist, sealhulgas võimalikku ägedat neerupuudulikkust ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemist eeskätt eelnevalt nõrgenenud neerufunktsiooniga patsientidel. Eriti eakatel nõuab kombinatsiooni manustamine ettevaatust. Patsient peab olema eelnevalt adekvaatselt hüdreeritud ja tuleks kaaluda neerufunktsiooni jälgimist kaasneva ravi alustamisel ning perioodiliselt pärast seda.

Lisainformatsioon irbesartaani koostoimete kohta: hüdroklorotiasiid ei mõjutanud kliinilistes uuringutes irbesartaani farmakokineetikat. Irbesartaan metaboliseerub peamiselt CYP2C9 vahendusel ja vähemal määral moodustades glukuroniidi. Irbesartaani manustamisel koos varfariiniga, ravimiga, mis metaboliseerub CYP2C9 kaudu ei ilmnunud märkimisväärsed farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid. CYP2C9 indutseerijate, nagu näiteks rifampitsiin mõju irbesartaani farmakokineetikale ei ole hinnatud. Irbesartaani samaaegne manustamine ei mõjutanud digoksiini farmakokineetikat.

Lisainformatsioon hüdroklorotiasiidi koosotoimete kohta: samaaegsel manustamisel võivad järgmised ravimid anda koostoimeid tiasiid-diureetikumidega:

Alkohol: ortostaatiline hüpotensioon võib tugevneda;

Antidiabeetilised ravimid (suukaudsed ja insuliin): võib osutuda vajalikuks antidiabeetilise ravimi annuse korrigeerimine (vt lõik 4.4);

Kolestüramiin ja kolestipool vaigud: anioonsete ioonvahetusvaikude juuresolekul hüdroklorotiasiidi imendumine häirub;

Kortikosteroidid, AKTH: võib süveneda elektrolüütide defitsiit, eriti hüpokaleemia;

Digitaalse glükosiidid: tiasiidide poolt põhjustatud hüpokaleemia või hüpomagneseemia soodustavad digitaalsest indutseeritud südame rütmihäirete teket (vt lõik 4.4);

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid: mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite manustamine võib mõnel patsiendil vähendada tiasiid-diureetikumi diureetilist, natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet;

Vasopressiivsed amiinid (nt noradrenaliin): vasopressiivsete amiinide toime võib väheneda, kuid mitte tasemeni, mis välistaks nende kasutamist;

Mittedepolariseerivad müorelaksandid (nt tubokurariin): hüdroklorotiasiid võib tugevdada mittedepolariseerivate skeetilihasrelaksantide toimet;

Podagravastased ravimid: hüdroklorotiasiidi kusihaape seerumisisaldust tõstva toime tõttu võib vajalikuks osutuda podagravastaste ravimite annuse korrigeerimine. Probenetsiidi või sulfiinipürasooni annuse suurendamine võib osutuda vajalikuks. Koosmanustamine tiasiid-diureetikumidega võib suurendada ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust allopurinoolile;

Kaltsiumisoolad: tiasiid-diureetikumid võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse tõusu ekskretsiooni vähendamise kaudu. Kui kaltsiumilisandeid või kaltsiumisäästavaid ravimeid (nt ravi vitamiiniga D) on vajalik määrata, võib vajalikuks osutuda kaltsiumi seerumitaseme jälgimine ja kaltsiumi annuse kohandamine;

Muud koostoimed: tiasiidid võivad tugevdada beeta-blokaatorite ja diasoksiidi hüperglükeemilist toimet. Antikoliinergilised preparaadid (nt atropiin, biperideen) võivad suurendada tiasiidtüüpi diureetikumide biosaadavust, vähendades mao-sooletrakti motoorikat ja mao tühjenemise kiirust. Tiasiidid võivad suurendada amantadiini kõrvaltoimete tekkimise ohtu. Tiasiidid võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat) eliminatsiooni neerude kaudu ja suurendada nende müelosupressiivset toimet.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus:

AIIRA ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). AIIRA kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised andmed ei võimalda üheselt määrata riski teratogeensuse tekkeks AKE inhibiitorite kasutamisel raseduse esimesel trimestril, sellegipoolest ei saa ka välistada selle riski vähest suurenemist. Kuivõrd usaldusväärsed epidemioloogilised andmed angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) seotud riskist puuduvad, võivad sarnased ohud olla seotud ka selle ravimiklassiga. Kui ravi jätkamist ARB'iga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasestumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutus raseduse ajal on tõestatud. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada muu asjakohase raviga.

Ravi AIIRA'ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimesel teadaolevalt fetotoksilisust (neerufunktsiooni nõrgenemine, oligohüdramnion, kolju luustumise peetus) ning toksilisust vastsündinul (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui AIIRA on kasutatud raseduse teisel trimestril või hiljem on soovitatav sonograafiliselt kontrollida loote neerufunktsiooni ja koljut.

Imikut, kelle ema on kasutanud AIIRA tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Tiasiidid läbivad platsentaarbarjääri ja ilmnevad nabaväädi veres. Nad võivad põhjustada platsentaarse perfusiooni langust, loote elektrolüütide tasakaaluhäireid ja võimalik ka teisi, täiskasvanutel tekkivaid reaktsioone. Ema tiasiidravil on kirjeldatud neonataalse trombotsütopeeniat või loote või neonataalse ikteruse juhtumeid. Kuna Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sisaldab hüdroklorotiasiidi, ei ole selle kasutamine raseduse esimese trimestri ajal soovitatud. Juba raseduse planeerimise ajal tuleb ravi vahetada välja sobiva vastu.

Imetamine:

Kuivõrd andmeid Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamisest imetamise ajal ei ole, ei ole soovitatav Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i siis kasutada ning eelistada tuleks ravimit, mille ohutusprofiil lubab kasutamist imetamise ajal, eriti kui rinnaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Farmakodünaamiliste omaduste põhjal ei ole tõenäoline, et Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS seda mõjutaks. Autojuhtimisel või masinate käsitsemisel tuleb arvesse võtta, et hüpertensiooni ravi ajal võivad aegajalt tekkida pearinglus või väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon:

Spontaanselt teatatud või platseebo-kontrolliga uuringutes erinevate annustega 898 hüpertensiivsel patsiendil esinenud kõrvaltoimed (annuste vahemik: 37,5 mg/6,25 mg kuni 300 mg/25 mg irbesartaani/hüdroklorotiasiidi) ning spontaanselt teatatud kõrvaltoimed on toodud Tabelis 1.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt:

väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: Platseebo-kontrolliga uuringutest ning spontaanselt teatatud kõrvaltoimed*

<i>Uuringud:</i>	Sage:	uurea (BUN), kreatiniini ja kreatiinkinaasi tõus
	Aeg-ajalt:	seerumi kaaliumi- ja naatriumisisalduse langus
<i>Südame häired:</i>	Aeg-ajalt:	minestus, hüpotensioon, tahhükardia, tursed
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	Sage:	pearinglus
	Aeg-ajalt:	ortostaatiline pearinglus
	Teadmata:	peavalu
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused:</i>	Teadmata:	tinnitus
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	Teadmata:	köha
<i>Seedetrakti häired:</i>	Sage:	iiveldus/oksendamine

	Aeg-ajalt:	kõhulahtisus
	Teadmata:	düspepsia, düsgeusia
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	Sage:	urineerimishäired
	Teadmata:	neerufunktsiooni kahjustus, sealhulgas neerupuudulikkus üksikutel riskirühma patsientidel (vt lõik 4.4)
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:</i>	Aeg-ajalt:	jäsemete turse
	Teadmata:	artralgia, müalgia
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	Teadmata:	hüperkaleemia
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	Aeg-ajalt:	naha punetus
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Sage:	väsimus
<i>Immuunsüsteemi häired:</i>	Teadmata:	ülitundlikkusreaktsioonid nagu angioödeem, lööve, urtikaaria
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	Teadmata:	hepatiit, muutused maksafunktsiooni näitajates
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:</i>	Aeg-ajalt:	seksuaaldüsfunksioon, libiido muutused

*Spontaanselt teatatud kõrvaltoimete sagedus on märgitud "Teadmata".

Lisainformatsioon üksikkomponentide kohta: lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele kombineeritud ravimi kohta on kõrvaltoimeid eelnevalt teatatud kumagi üksikkomponenti kohta, mis võivad olla ka Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i potentsiaalseteks kõrvaltoimeteks. Tabelites 2 ja 3 on toodud Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i komponentide kohta teatatud kõrvaltoimed.

Tabel 2: Kõrvaltoimed, mis on teatatud vaid **irbesartaani** kasutamisel

<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Aeg-ajalt:	vahu ümber
---	------------	------------

Tabel 3: Kõrvaltoimed (sõltumata seosest ravimiga), mis on teatatud vaid **hüdroklorotiasiidi** kasutamisel

<i>Uuringud:</i>	Teadmata	elektrolüütide tasakaaluhäired (sh. hüpokaleemia ja hüponatreemia, vt lõik 4.4), hüperurikeemia, glükoosuria, hüperglükeemia, kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõus
<i>Südame häired:</i>	Teadmata	südame arütmia
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i>	Teadmata	aplastiline aneemia, luuüdi depressioon, neutropeenia/agranulotsütoos, hemolüütiline aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	Teadmata	vertiigo, paresteesia, kerge pearinglus, rahutus
<i>Silma kahjustused:</i>	Teadmata	mööduv hägusnägemine, ksantopsia
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	Teadmata	respiratoorne distress (k.a. pneumoniit ja kopsuturse)
<i>Seedetrakti häired:</i>	Teadmata	pankreatiit, anoreksia, diarröa, kõhukinnisus, maoärritus, siaaladeniit, isu kaotus
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	Teadmata	interstitsiaalne nefriit, neerufunktsiooni häired
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	Teadmata	anafülaktilised reaktsioonid, toksiline epidermaalne nekrolüüs, nekrotiseeriv angiit (vaskuliit, kutaanne vaskuliit), erütematoosse luupuse-sarnased nahareaktsioonid, lööve, erütematoosse

		luupuse nahavormi ägenemine, fotosensitiivsed reaktsioonid, lööve, nõgestõbi
<i>Lihask-skeleti ja sidekoe kahjustused:</i>	Teadmata	nõrkus, lihasspasmid
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	Teadmata	posturaalne hüpotensioon
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Teadmata	palavik
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	Teadmata	ikterus (intrahepaatiline kolestaatiline kollasus)
<i>Psühhiaatrilised häired:</i>	Teadmata	depressioon, unehäired

Hüdroklorotiasiidi annusest sõltuvad kõrvaltoimed (eeskätt elektrolüütide tasakaaluhäired) võivad süveneda hüdroklorotiasiidi annuse tiitrimisel.

4.9 Üleannustamine

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i üleannustamise kohta puudub konkreetne informatsioon. Patsiendid peavad olema pideva järelevalve all, ravi on sümptomaatiline ja toetav. Ravi sõltub ravimi võtmisest möödunud ajast ja sümptomite tõsidusest. Soovitavate ravivõtete hulka kuuluvad oksendamise esilekutsumine ja/või maoloputus. Üleannustamise korral võib olla abiks ka aktiveeritud süsi. Sageli tuleb kontrollida seerumi elektrolüütide ja kreatiniini sisaldust. Hüpotensiooni korral tuleb patsient asetada selili asendisse, kiiresti asendada soolade ja vedeliku kadu.

Irbesartaani tõenäolisemad üleannuse avaldumisvormid on hüpotensioon ja tahhükardia, võib esineda ka bradükardiat.

Hüdroklorotiasiidi üleannustamist seostatakse elektrolüütide kaotuse tekkimise (hüpokaleemia, hüpokloreemia, hüponatreemia) ja ülemäärasest diureesist tingitud dehüdratsiooniga. Kõige sagedasemaks tunnuseks ja sümptomiks üledoseerimisel on iiveldus ja somnolentsus. Hüpokaleemia võib põhjustada lihasspasme ja/või vallandada südame rütmihäireid, mida on seostatud ka samaaegselt kasutatavate südameglükosiidide või teatud antiarütmikumide toimega.

Irbesartaan ei ole hemodialüüsitarv. Hüdroklorotiasiidi eritumise määr hemodialüüsiga ei ole teada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: angiotensiin-II antagonist, kombinatsioonid
ATC-kood: C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS on angiotensiin-II retseptori antagonist irbesartaani ja tiasiidi diureetikumi hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravim. Toimeainete kombineerimisel saavutatakse aditiivne antihüpertensiivne toime, mis alandab vererõhku enam kui kumbki komponent eraldi.

Irbesartaan on tugevatoimeline, suukaudselt aktiivne, selektiivne angiotensiin-II retseptori (alatüüp AT₁) antagonist. Tõenäoliselt blokeerib see kõik angiotensiin-II AT₁-retseptoriga seotud toimed, olenemata angiotensiin-II päritolust või sünteesi teest. Angiotensiin-II (AT₁) retseptorite selektiivne antagonism põhjustab plasmas reniini ja angiotensiin-II sisalduse suurenemist ning aldosterooni plasmakontsentratsiooni vähenemist. Irbesartaani soovitatud annuste manustamisel monoterapiaplane ei muutu seerumi kaaliumisisaldus märkimisväärselt patsientidel elektrolüütide tasakaaluhäirete riskita (vt lõik 4.4 ja 4.5). Irbesartaan ei inhibeeri AKE (kininaas-II), mis genereerib angiotensiin-II ja lammutab bradükiniini inaktiivseteks metaboliitideks. Irbesartaani toimimiseks ei ole vajalik metaboolne aktivatsioon.

Hüdroklorotiasiid on tiasiid-diureetikum. Tiasiidide hüpertensiivse toime mehhanism ei ole täielikult teada. Tiasiidid mõjutavad neerudes elektrolüütide reabsorptsiooni tubulaarmehhanismi, suurendades otseselt naatriumi ja kloriidide ekskretsiooni enam-vähem võrdses koguses. Hüdroklorotiasiidi diureetiline toime vähendab plasmamahtu, suurendab plasma reniini aktiivsust, suurendab aldosterooni sekretsiooni, misjärel suureneb kaaliumi ja vesinikkarbonaadi kaotus uriiniga ja väheneb seerumi kaaliumisisaldus. Eeldatavasti reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi blokeerumise tõttu, peatab irbesartaani samaaegne manustamine nendest diureetikumidest põhjustatud kaaliumikaotuse. Hüdroklorotiasiidi diureetiline toime algab 2 tundi pärast manustamist, maksimumtoime esineb 4 tundi pärast manustamist, kusjuures toime kestab ligikaudu 6...12 tundi.

Hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani kombineerimine terapeutilises annusevahemikus toob kaasa annusest sõltuva aditiivse vererõhu languse. 12,5 mg hüdroklorotiasiidi lisamine 300 mg irbesartaanile üks kord päevas patsientidele, kellel ainult 300 mg irbesartaaniga ei saavutatud piisavat ravitoimet, saavutati täiendav platseebo-korrigeeritud diastoolse vererõhu langus kuni 6,1 mmHg (24 tundi pärast annustamist). Kombinatsioon 300 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi tekitab üldiselt kuni 13,6/11,5 mmHg platseebo-korrigeeritud süstoolse/diastoolse vererõhu languse.

Piiratud ulatusega kliinilised andmed (7 patsienti 22-st) osutavad, et patsientidel, kelle vererõhk ei olnud kontrollitud 300 mg/12,5 mg kombinatsiooniga võib saada ravivastuse annuse tiitrimisel kuni 300 mg/25 mg. Sellistel patsientidel täheldati nii süstoolse kui ka diastoolse vererõhu täiendavat alanemist (vastavalt 13,3 ja 8,3 mm Hg).

Kerge ja mõõduka hüpertensiooniga patsientidele üks kord päevas annustatuna annab 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi keskmise süstoolse/diastoolse platseebo-korrigeeritud vererõhu languse kuni 12,9/6,9 mmHg (24 tundi pärast annustamist). Toime maksimum esineb 3...6 tunnil. Ambulatoorse vererõhumonitooringu abil hinnates annab 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi kombinatsioon üks kord päevas manustatuna 24 tundi püsiva vererõhu languse keskmise 24-tunnise platseebo-korrigeeritud süstoolse/diastoolse vererõhu langusega kuni 15,8/10,0 mmHg. Ambulatoorsel vererõhumonitooringul oli Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i 150 mg/12,5 mg minimaalse ja maksimaalse vererõhulanguse suhe 100%. Vastuvõtu ajal mansettaparaadiga mõõdetud minimaalse ja maksimaalse vererõhulanguse suhe oli Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg ja Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg puhul vastavalt 68% ja 76%. Manustamisel üks kord päevas ei tekkinud toime maksimumil ülemääraast vererõhu langust ja saavutati ohutu ja efektiivne vererõhu langus 24 tunniks.

Irbesartaani lisamine ravile patsientidel, kelle vererõhk ei olnud adekvaatselt kontrollitud ainult 25 mg hüdroklorotiasiidiga, andis täiendava platseebo-korrigeeritud süstoolse/diastoolse vererõhu languse 11,1/7,2 mmHg.

Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni vererõhku langetav toime ilmneb pärast esimest annust, muutub oluliseks 1...2 nädala pärast ja saavutab maksimumi 6...8 nädalaks. Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi toime püsis pikaajalistes järeluurinutes üle aasta. Tagasilöögi-hüpertensiooni ei ole täheldatud ei eraldi manustatud irbesartaani ega hüdroklorotiasiidiga, kuigi vastavaid uuringuid Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'iga ei ole tehtud.

Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni toimet haigestumusele ja suremusele ei ole uuritud. Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et pikaajaline ravi hüdroklorotiasiidiga vähendab kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse riski.

Ravivastus Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'ile ei sõltu vanusest ega soost. Nagu ka teiste reniini-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega, on ka ravivastus irbesartaani monoteraapiale hüpertensiooniga mustanahalistel patsientidel märkimisväärselt väiksem. Kui irbesartaani manustatakse väikese annuse hüdroklorotiasiidiga (nt 12,5 mg päevas), on antihüpertensiivne toime mustanahalistele patsientidele lähedane mitte-mustanahalistega.

Raske hüpertensiooni (defineeritud kui SeDBP $\geq$ 110 mmHg) esmases ravis hinnati Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i efektiivsust ja ohutust multitsentrilises randomiseeritud topeltpimendatud

aktiivse kontrollrühmaga 8 nädalat väldanud paralleelrühmadega uuringus. Suhtes 2:1 randomiseeriti kokku 697 patsienti saama kas 150 mg/12,5 mg irbesartaani/hüdroklorotiasiidi või 150 mg irbesartaani, mille annus tuli (enne kui hinnati ravivastust madalamale annusele) ühe nädala möödudes suurendada vastavalt kuni 300 mg/25 mg irbesartaani/hüdroklorotiasiidi või 300 mg irbesartaani.

Värvatutest 58% olid meessoost. Patsientide keskmine vanus oli 52,5 aastat, 13% neist oli ≥ 65 -aastased ning vaid 2% olid ≥ 75 -aastased. Diabeet esines 12%, hüperlipideemia 34% ning kõige sagedasema kardiovaskulaarse haigusena stabiilne stenokardia 3,5% uuringus osalenutest.

Uuringu esmaseks eesmärgiks oli võrrelda patsientide osakaale, kellel diastoolne vererõhk istudes alanes ravieesmärgini (SeDBP < 90 mmHg) uuringu viiendaks ravinädalaks. Kombinatsioonravi rühmas saavutas ravieesmärgi, SeDBP < 90 mmHg enne ravimi manustamist, 47,2% patsientidest võrreldes 33,2% irbesartaani rühmas ($p = 0,0005$). Keskmine ravieelne vererõhk oli ligikaudu 172/113 mmHg mõlemas rühmas ning SeSBP/SeDBP alanes uuringu viiendaks ravinädalaks vastavalt 30,8/24,0 mmHg ja 21,1/19,3 mmHg võrra irbesartaan/hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani rühmas ($p < 0,0001$).

Kombinatsioonravirühmas teatatud kõrvaltoimete tüübid ja sagedus oli sarnane kõrvaltoimete profiiliga monoravi saanud patsientidel. Süngoobi esinemisest ei teatatud 8-nädalase raviperioodi kestel kummaski ravirühmas. Kombinatsioonravi ja monoterapia rühmas esines kõrvalnähtuna hüpotensioon vastavalt 0,6% ja 0% ning pearinglus 2,8% ja 3,1% patsientidest.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani koosmanustamine ei mõjuta kummagi komponendi farmakokineetikat.

Irbesartaan ja hüdroklorotiasiid on suu kaudu manustatavad ained ega vaja toime avaldumiseks biotransformatsiooni organismis. Irbesartaan Hydrochlorothiazide BMS'i suukaudse manustamise järel on biosaadavus 60...80% irbesartaani ja 50...80% hüdroklorotiasiidi puhul. Toit ei mõjuta Irbesartaan Hydrochlorothiazide BMS'i biosaadavust. Ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas saavutatakse irbesartaani puhul 1,5...2 tundi ja hüdroklorotiasiidi puhul 1...2,5 tundi pärast suukaudset manustamist.

Irbesartaan seondub plasmavalkudega umbes 96% ulatuses; vererakkudega seondumine on ebaoluline. Irbesartaani jaotusruumala on 53...93 liitrit. Hüdroklorotiasiid seondub plasmavalkudega umbes 68% ulatuses, jaotusruumala on 0,83...1,14 l/kg.

Irbesartaani farmakokineetika on annusvahemikus 10...600 mg lineaarne ja annusega proportsionaalne. Üle 600 mg (2-kordne maksimaalne soovitatud annus) suukaudse annuse manustamisel oli imendumise suurenemine proportsionaalsest väiksem, selle nähtuse mehhanism ei ole selge. Organismi kogukliirens ja renaalne kliirens olid vastavalt 157...176 ja 3...3,5 ml/min. Irbesartaani täieliku eliminatsiooni poolväärtusaeg on 11...15 tundi. Manustamisel üks kord ööpäevas saabub püsikontsentratsioon plasmas 3 päeva pärast ravi alustamist. Kestval üks kord ööpäevas manustamisel täheldati vähest irbesartaani kumuleerumist plasmas ($< 20\%$). Uuringus täheldati hüpertensiooniga naispatsientidel pisut suuremat plasmakontsentratsiooni. Kuid irbesartaani poolväärtusaegades ja kumulatsioonis erinevusi ei esinenud. Annuse kohandamine naispatsientidel ei ole vajalik. Irbesartaani AUC ja C_{max} olid pisut suuremad eakatel patsientidel (≥ 65 -aastastel) kui noorematel isikutel (18...40 aastastel). Lõplik poolväärtusaeg ei olnud märkimisväärselt muutunud. Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Hüdroklorotiasiidi keskmine plasma poolväärtusaeg varieerub 5...15 tunnini.

Märgistatud ^{14}C irbesartaani suukaudse või intravenoosse manustamise järgselt oli 80...85% ringlevast plasma radioaktiivsusest tuvastatav muutumata irbesartaanina. Irbesartaan metaboliseeritakse maksas glükuroniseerimise ja oksüdeerimise teel. Peamiseks ringlevaks metaboliidiks on irbesartaanglükuroniid (umbes 6%). *In vitro* uuringud näitavad, et irbesartaan oksüdeeritakse peamiselt tsütokroom P450 isoensüümi CYP2C9, tühisel määral ka CYP3A4 poolt. Irbesartaan ja selle metaboliidid erituvad nii sapi kui neerude kaudu. Nii peroraalsel kui ka intravenoosel ^{14}C irbesartaani

manustamisel, on umbes 20% radioaktiivsusest määratav uriinis, ülejäänud roojas. Vähem kui 2% manustatud annusest eritub uriiniga muutumatu irbesartaanina. Hüdroklorotiasiid ei metaboliseeru, vaid eritub kiirelt neerude kaudu. Vähemalt 61% suukaudsest annusest elimineerub neerude kaudu 24 tunni jooksul muutumatu. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri, kuid mitte hematoentsefaalbarjääri, ning eritub rinnapiima.

Neerupuudulikkus: irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt neerupuudulikkusega või hemodialüsitavatel patsientidel. Irbesartaan ei ole hemodialüüsiga organismist eemaldatav. Patsientidel kreatiniin kliirensiga < 20 ml/min, pikeneb hüdroklorotiasiidi poolväärtusaeg plasmas 21 tunnini.

Maksapuudulikkus: irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt kerge ja keskmise raskusega maksatsirroosiga patsientidel. Raske maksapuudulikkusega patsientidega ei ole uuringuid läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Irbesartaan/hüdroklorotiasiid: irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni potentsiaalset toksilisust hinnati rottidel ja makaakidel kuni 6 kuud väldanud uuringutes. Toksilisi ilminguid, mis võiksid omada tähendust inimese juures ei täheldatud. Järgmisi muutusi, mida täheldati irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonis annustes 10/10 ja 90/90 mg/kg/päevas saanud rottidel ja makaakidel, ka ühega neist kahest ravimist ja/või tekkisid need sekundaarselt vererõhulangusele (märkimisväärsed toksikoloogilisi koostoimeid ei täheldatud):

- neerude muutused, mida iseloomustab urea ja kreatiniini seerumikontsentratsiooni kerge tõus ja jukstaglomerulaaraparaadi hüperplaasia/hüpertroofia, mis on irbesartaani ja reniin-angiotensiin süsteemi koostoime otsene tagajärg;
- kerged muutused erütrotsüütide parameetrites (erütrotsüütide arv, hemoglobiin, hematokrit);
- mõnel rottil täheldati mao värvuse muutust, haavandeid ja maolimaskestast nekroosikoldeid 6-kuulises toksilisuse uuringus irbesartaaniga annuses 90 mg/kg/päevas, hüdroklorotiasiidiga annuses 90 mg/kg/päevas ja irbesartaan/hüdroklorotiasiidiga 10/10 mg/kg/päevas. Neid kahjustusi ei täheldatud makaakidel;
- hüdroklorotiasiidi toime tõttu seerumi kaaliumisisalduse langus, mida sai osaliselt ära hoida, kui hüdroklorotiasiidi manustati kombinatsioonis irbesartaaniga.

Enamus ülaltoodud toimeid tekib irbesartaani farmakoloogilise aktiivsuse tõttu (angiotensiin-II blokeerimisest tingitud reniini vabanemise pärssimine, koos reniini tootvate rakkude stimulatsiooniga) ja ilmneb samuti AKE inhibiitoritega. Nendel leidudel ei ole mingit seost irbesartaani/hüdroklorotiasiidi terapeutiliste annuste kasutamisega inimestel.

Teratogeenset toimet ei täheldatud, kui emastele rottidel manustati kombineeritult irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi toksilises annuses. Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni toimeid fertiilsusele loomuuuringutes ei hinnatud, kuna ei ole alust arvata, et inimesel või loomal tekiks kõrvaltoimeid fertiilsusele kas irbesartaani või hüdroklorotiasiidi eraldi manustamisel. Siiski on teine angiotensiin-II antagonist eraldi manustatuna mõjutanud loomadel fertiilsuse näitajaid. Selline leid teise angiotensiin-II antagonistiga esines isegi väiksemate annuste korral manustatuna kombinatsioonis hüdroklorotiasiidiga.

Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni manustamisel ei täheldatud mutageenset ega klastogeenset toimet. Kartsinogeenset toimet irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombineeritud manustamisel ei ole loomkatsetes uuritud.

Irbesartaan: teadaolevalt ei ole kliiniliselt kasutatavate annuste puhul ühtki ebanormaalselt süsteemset või sihtorganile toksilist toimet ilmnenu. Mittekliinilistes ohutusuuringutes tekitasid irbesartaani suured annused (≥ 250 mg/kg/ööpäevas rottidel ja ≥ 100 mg/kg/ööpäevas makaakidel) languse punavereliblede näitajates (erütrotsüütide arv, hemoglobiin, hematokrit). Irbesartaani väga suurte annuste (≥ 500 mg/kg/ööpäevas) kasutamisel tekkisid rottidel ja makaakidel neerudes degeneratiivsed muutused (nt interstitsiaalne nefriit, tubulaarne distensioon, basofiilsed tuubulid, plasma urea ja kreatiniini sisalduse tõus), mis arvatakse tekkivat sekundaarsena ravimi

hüpotensiivsele toimele ja viivad neeruperfusiooni alanemisele. Lisaks tekitab irbesartaan jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiat/hüpertroofiat (rottidel annuses ≥ 90 mg/kg/ööpäevas, makaakidel ≥ 10 mg/kg/ööpäevas). Kõik need muutused arvatakse olevat seotud irbesartaani farmakoloogilise toimega. Irbesartaani terapeutilised annused inimesel ei paista omavat jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiale/hüpertroofiale mingit tähendust.

Mutageenset, klastogeenset ega kartsinogeenset toimet ei ole täheldatud.

Loomkatsed irbesartaaniga näitasid roti lootel mööduvat toksilist toimet (neeruvaagna suurenenud kavitatsioon, hüdreureeter või subkutaanne ödeem), mis pärast sündi taandusid. Küülikutel tekkis varane abort annustes, mis on emasorganismile toksiline, ka surmav. Teratogeenset toimet ei täheldatud küülikutel ega rottidel.

Hüdroklorotiasiid: kuigi mõnes katsemudelil leiti ebakindlaid tõendeid genotoksilisusest või kartsinogeensusest, ei ole hüdroklorotiasiidi ulatuslik kasutamiskogemus inimesel näidanud seost kasutamise ja uudismoodustiste tekke suurenemise vahel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

laktoosmonohüdraat

mikrokristalne tselluloos

naatriumkroskarmelloos

Preželatiniseeritud maisitärklis

ränidioksiid

magneesiumstearaat

Punane ja kollane raudoksiid

Õhuke polümeerikate:

laktoosmonohüdraat

hüpromelloos

titaandioksiid

makrogool 3350

Punane ja must raudoksiid

carnauba vaha

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendis 14 õhukese polümeerikattega tabletti; 1 PVC/PVDC/Alumiinium blister 14 õhukese polümeerikattega tabletiga.

Pakendis 28 õhukese polümeerikattega tabletti; 2 PVC/PVDC/Alumiinium blistrit 14 õhukese polümeerikattega tabletiga.

Pakendis 56 õhukese polümeerikattega tabletti; 4 PVC/PVDC/Alumiinium blistrit 14 õhukese polümeerikattega tabletiga.

Pakendis 84 õhukese polümeerikattega tabletti; 6 PVC/PVDC/Alumiinium blistrit 14 õhukese polümeerikattega tabletiga.

Pakendis 98 õhukese polümeerikattega tabletti; 7 PVC/PVDC/Alumiinium blistrit 14 õhukese polümeerikattega tabletiga.

Pakendis 56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti; 7 PVC/PVDC/Alumiinium blistrit 8 x 1 üheannuselises perforeeritud blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/06/369/023-028

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 19. jaanuar 2007.

Müügiloa uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

LISA II

- A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST**
- B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex
Prantsusmaa

Sanofi-Synthelabo Limited
Edgefield Avenue,
Fawdon
Newcastle Upon Tyne,
Tyne & Wear NE3 3TT
United Kingdom

Chinoin Private Co. Ltd.
Lévai u.5.
2112 Veresegyhaz
Ungari

Sanofi Winthrop Industrie
30-36, avenue Gustave Eiffel
37100 Tours
Prantsusmaa

Ravimi pakendi infolehel peab olema välja toodud vastava ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

▪ **MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA -PIIRANGUD**

Retseptiravim.

▪ **TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST**

Ei ole kohaldatav.

▪ **MUUD TINGIMUSED**

Kuni pole osutatud teisiti, kattub Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i perioodiliste ohutusaruannete (PSUR) tsükkel viidatud ravimite KARVEZIDE tsükliga.

Ravimiohutuse süsteem

Müügiloa hoidja peab kindlustama, et ravimiohutuse süsteem, mida on kirjeldatud müügiloa taotluse mooduli 1.8.1. versioonis 3.0, on paigas ja toimib enne kui toode turule tuleb ja niikaua, kui toode on turul.

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA III
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletid
irbesartaan/hüdroklorotiasiid

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Iga tablet sisaldab: 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab ka laktoosmonohüdraati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 tabletti
28 tabletti
56 tabletti
56 x 1 tabletti
98 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Peroraalne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/06/369/001 - 14 tabletti
EU/1/06/369/002 - 28 tabletti
EU/1/06/369/003 - 56 tabletti
EU/1/06/369/004 - 56 x 1 tabletti
EU/1/06/369/005 - 98 tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON 'BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletid
irbesartaan/hüdroklorotiasiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUBER

Lot:

5. MUU

14-28-56-98 tabletti:

E
T
K
N
R
L
P

56 x 1 tabletti:

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletid
irbesartaan/hüdroklorotiasiid

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Iga tablet sisaldab: 300 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab ka laktoosmonohüdraati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 tabletti
28 tabletti
56 tabletti
56 x 1 tabletti
98 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Peroraalne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/06/369/006 - 14 tabletti
EU/1/06/369/007 - 28 tabletti
EU/1/06/369/008 - 56 tabletti
EU/1/06/369/009 - 56 x 1 tabletti
EU/1/06/369/010 - 98 tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON 'BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletid
irbesartaan/hüdroklorotiasiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUBER

Lot:

5. MUU

14-28-56-98 tabletti:

E
T
K
N
R
L
P

56 x 1 tabletti:

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
irbesartaan/hüdroklorotiasiid

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Iga tablet sisaldab: 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab ka laktoosmonohüdraati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 tabletti
28 tabletti
56 tabletti
56 x 1 tabletti
84 tabletti
98 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Peroraalne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/06/369/011 - 14 tabletti
EU/1/06/369/012 - 28 tabletti
EU/1/06/369/013 - 56 tabletti
EU/1/06/369/014 - 56 x 1 tabletti
EU/1/06/369/015 - 84 tabletti
EU/1/06/369/016 - 98 tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletid
irbesartaan/hüdroklorotiasiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUBER

Lot:

5. MUU

14-28-56-84-98 tabletti:

E
T
K
N
R
L
P

56 x 1 tabletti:

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
irbesartaan/hüdroklorotiasiid

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Iga tablet sisaldab: 300 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab ka laktoosmonohüdraati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 tabletti
28 tabletti
56 tabletti
56 x 1 tabletti
84 tabletti
98 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Peroraalne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/06/369/017 - 14 tabletti
EU/1/06/369/018 - 28 tabletti
EU/1/06/369/019 - 56 tabletti
EU/1/06/369/020 - 56 x 1 tabletti
EU/1/06/369/021 - 84 tabletti
EU/1/06/369/022 - 98 tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletid
irbesartaan/hüdroklorotiasiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUBER

Lot:

5. MUU

14-28-56-84-98 tabletti:

E
T
K
N
R
L
P

56 x 1 tabletti:

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
irbesartaan/hüdroklorotiasiid

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Iga tablet sisaldab: 300 mg irbesartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab ka laktoosmonohüdraati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 tabletti
28 tabletti
56 tabletti
56 x 1 tabletti
84 tabletti
98 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Peroraalne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/06/369/023 - 14 tabletti
EU/1/06/369/024 - 28 tabletti
EU/1/06/369/025 - 56 tabletti
EU/1/06/369/026 - 56 x 1 tabletti
EU/1/06/369/027 - 84 tabletti
EU/1/06/369/028 - 98 tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg tabletid
irbesartaan/hüdroklorotiasiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUBER

Lot:

5. MUU

14-28-56-84-98 tabletti:

E
T
K
N
R
L
P

56 x 1 tabletti:

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletid
irbesartaan/hüdroklorotiasiid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage palun nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamist
3. Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS on kahe aktiivse toimeaine, irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi, kombinatsioon.

Irbesartaan kuulub ravimite gruppi, mida tuntakse angiotensiin-II retseptori antagonistidena.

Angiotensiin-II on organismis toodetav aine, mis seondub veresoontes olevate retseptoritega, tekitades veresoonte ahenemise. Selle tulemusel tõuseb vererõhk. Irbesartaan takistab angiotensiin-II seostumise nende retseptoritega, tekitades sellega veresoone lõõgastuse ja alandades vererõhku.

Hüdroklorotiasiid kuulub ravimite gruppi (tiasiiddiureetikumid), mis põhjustavad vee väljaviimist organismist ja alandavad sellega vererõhku.

Kaks Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i koostisse kuuluvat aktiivset toimeainet alandavad vererõhku koos võetuna efektiivsemalt kui eraldi võetuna.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutatakse kõrgvererõhutõve ravimiseks juhul, kui ravi irbesartaaniga või hüdroklorotiasiidiga ei ole olnud piisav, et teie vererõhku kontrolli all hoida.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS'I KASUTAMIST

Ärge kasutage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i

- kui te olete **allergiline** (ülitundlik) irbesartaani või Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i mõne koostisaine suhtes,
- kui te olete **allergiline** (ülitundlik) hüdroklorotiasiidi või mõne teise sulfoonamiidiga keemiliselt sarnase ravimi suhtes,
- kui **rasedus on kestnud üle 3 kuu** (ka raseduse algul on parem vältida Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamist - vt lõiku rasedus),
- kui teil on **rasked maksa- või neerukahjustused**,
- kui teil on **raskusi urineerimisega**,
- kui teie arst leiab, et teil on **veres püsivalt kõrge kaltsiumi või madal kaaliumi tase**.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ei ole näidustatud lastele ja noorukitele (alla 18 a).

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Rääkige oma arstile, kui midagi alljärgnevast kehtib teie kohta:

- kui teil tekib **tugev oksendamine või kõhulahtisus**,
- kui teil on **neeruhaigus** või kui teil on **siirdatud neer**,
- kui teil on **südamehaigus**,
- kui teil on **maksahaigus**,
- kui teil on **suhkurtõbi**,
- kui teil on **erütematoosne luupus** (tuntud ka kui luupus või SLE),
- kui teil on **primaarne aldosteronism** (haigus, mille puhul on suurenenud hormooni aldosteroon tootmine, selle tulemusena esineb naatriumi peetus ning vererõhk tõuseb).

Rääkige arstile, kui arvate end olevat rase (või planeerite rasedust). Raseduse algul ei ole soovitatav Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutada ning pärast 3 raseduskuud ei tohi seda võtta, sest sel ajal kasutades võib see põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele, vt lõiku rasedus.

Oma raviarsti peaksite teavitama ka juhul:

- kui te olete **madala soolasisaldusega dieedil**,
- kui teil esinevad sümptomid nagu **ebanormaalne janu, suukuivus, üldine nõrkus, unisus, lihaskrambid, iiveldus, oksendamine või ebanormaalselt kiire südamelöögisagedus**, mis võivad olla hüdroklorotiasiidi (seda sisaldab Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS) liigse toime tunnuseks,
- kui täheldate **naha päikesetundlikkuse suurenemist** koos päikesepõletuse sümptomitega (nagu punetus, kihelus, turse, villid) mis tekivad tavalisest kiiremini,
- kui te peate **minema operatsioonile või saama anesteetikume**.

Selles ravimis sisalduv hüdroklorotiasiid võib anda positiivse dopinguproovi.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud teisi ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Uriiniket kiirendavad ravimid nagu hüdroklorotiasiid, mis kuulub Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i koostisse, võivad põhjustada koostoimeid teiste ravimitega. Liitiumi sisaldavaid preparaate ei tohiks kasutada koos Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'iga ilma teie raviarsti poolse hoolika järelvalveta.

Vereproov võib vajalikuks osutuda, kui kasutate:

- kaaliumi sisaldavaid toidulisandeid,
- kaaliumi sisaldavaid soolaasendajaid,
- kaaliumi säästvaid ravimeid või teisi diureetikume (vee väljaajamistabletid),
- mõningaid kõhulahtisteid,
- podagra ravimeid,
- ravitoimega D-vitamiini preparaate,
- südamerütmi kontrollivaid ravimeid,
- diabeediravimeid (suukaudseid preparaate või insuliini).

Teie raviarsti jaoks on tähtis teada, kas kasutate teisi ravimeid alandamaks oma vererõhku, glükokortikosteroide, vähiraviks mõeldud ravimeid, valuvaigisteid või artriidiravimeid.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i võtmine koos toidu ja joogiga

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i võib võtta koos toiduga või ilma.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i koostises oleva hüdroklorotiasiidi tõttu võib alkoholi tarvitamisel samalaadset selle ravimi kasutamisega tekkida tavalisest tugevam peapööritus, seda eriti istuvast asendist püsti tõusmisel.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Rääkige arstile kui arvate end olevat rase (või planeerite rasestumist). Arst soovib üldjuhul lõpetada Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i võtmise enne kui rasestute või niipea kui olete jäänud rasedaks ja määrab tavaliselt Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i asemel mõne teise ravimi, sest Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i ei soovitata kasutada raseduse algul ning seda ei tohi kasutada pärast 3 raseduskuud, kuna võib põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele kasutamisel pärast kolmandat raseduskuud.

Imetamine

Pidage nõu oma arstiga kui toidate last rinnaga või kavatsete alustada rinnaga toitmist. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i ei soovitata rinnaga toitvatele emadele ning arst võib soovitada teile mõne muu ravimi kui soovite last rinnaga toita, eriti kui tegemist on vastsündinu või enneaegse imikuga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ei tohiks mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Vererõhu ravi ajal võib siiski mõnikord tekkida pearinglus ja väsimus. Kui te tunnete neid tekkivat, siis pidage enne autojuhtimist või masinate käsitlemist arstiga nõu.

Oluline teave mõningate Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i koostisainete suhtes

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sisaldab laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid (nt laktoosi), peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. KUIDAS IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS'I KASUTADA

Võtke Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i alati täpselt nii nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annused

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i tavaline annus on üks või kaks tabletti päevas. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kirjutab arst teile välja tavaliselt sel juhul, kui eelnev ravi ei alandanud teie vererõhku piisavalt. Arst informeerib teid, kuidas eelnevalt ravilt Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamisele üle minna.

Kasutamiseviis

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS on suukaudseks kasutamiseks. Neelake tablett koos piisava koguse vedelikuga (nt üks klaas vett). Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i võib võtta koos toiduga või ilma. Püüdke võtta oma päevane annus igal päeval samal ajal. Oluline on võtta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i niikaua kuni arst ei ole otsustanud teisiti.

Maksimaalne vererõhku alandav toime peaks saabuma 6...8 nädala jooksul ravi algusest arvates.

Kui te võtate Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i rohkem kui ette nähtud

Kui võtsite kogemata liiga palju tablette, siis pöörduge kohe arsti poole.

Lapsed ei tohi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutada

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i ei tohi anda alla 18 aastastele lastele. Kui laps neelas mõne tableti, siis peate sellest kohe arstile teatama.

Kui te unustate Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i võtta

Kui unustasite juhuslikult ravimi võtmata, võtke järgmine annus õigel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Siiski võib esineda ka tõsiseid ja arstiabi vajavaid juhtumeid.

Esinenud on üksikuid allergilisi nahareaktsioone (lööve, nõgestõbi), samuti on irbesartaani kasutanud patsientidel teatatud näo, huulte ja/või keele paikse turse tekkimisest.

Kui täheldate mõnda neist ülalloetletud sümptomitest või kui esineb hingeldus, lõpetage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamine ja võtke koheselt ühendust arstiga.

Kliinilistes uuringutes Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'ga ravitud patsientidel on esinenud järgmisi kõrvaltoimeid:

Sageli esinevad kõrvaltoimed (esinevad 1...10 patsiendil 100-st)

- iiveldus/oksendamine,
- urineerimishäired,
- väsimus,
- pearinglus (ka siis, kui tõusete püsti lamavast või istuvast asendist),
- vereproov võib näidata lihaste ja südame tööd iseloomustava ensüümi (kreatiinkinaasi) taseme suurenemist või neerufunktsiooni iseloomustavate ainete (uurea, kreatiniini) taseme suurenemist.

Pidage nõu oma arstiga, **kui mõni neist kõrvaltoimetest põhjustab probleeme.**

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (esinevad 1...10 patsiendil 1000-st)

- kõhulahtisus,
- madal vererõhk,
- nõrkus,
- kiire südamerütm,
- naha punetus,
- tursed,
- seksuaaldüsfunktsioon (suguelu häired),
- vereproov võib näidata naatriumi ja kaaliumi taseme vähenemist.

Pidage nõu oma arstiga, **kui mõni neist kõrvaltoimetest põhjustab probleeme.**

Kõrvaltoimed, millest on teatatud Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i turustamise järgselt.

Nende kõrvaltoimete esinemissagedus ei ole teada. Nendeks kõrvaltoimeteks on: peavalu, kumin kõrvus, kõha, maitsetundlikkuse häired, sedehyäired, liiges- ja lihasvalud, maksa- ja neerutalitluse häired, kaaliumisisalduse suurenemine veres ja allergilised reaktsioonid nagu lööve, nõgestõbi, näo, huulte, suu, keele või kõri turse.

Nagu iga teise kahekomponentse ravimi korral, ei saa välistada kummagi toimeainega eraldi seotud kõrvaltoimeid.

Ainult irbesartaaniga seotud kõrvaltoimed

Lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele on esinenud valu rindkeres.

Ainult hüdroklorotiasiidiga seotud kõrvaltoimed

Isu kaotus; maoärritus; maokrambid; kõhukinnisus; ikterus (naha ja/või silmavalgete kollaseks muutumine); pankreatiit ja sellega kaasnev tugev valu ülakõhus ning sageli iiveldus ja oksendamine; unehäired; depressioon; hägune nägemine; valgete vereliblede arvu vähenemine ja sellega kaasneda võivad sagedased nakkused, palavik; trombotsüütide arvu vähenemine (need on vajalikud vere hüübimiseks); punaste vereliblede arvu vähenemine (aneemia) ja sellega kaasnev väsimus, peavalu ning õhupuudus pingutuse korral, peapööritus ja kahvatus; neerupuudulikkus; probleemid kopsudega, sealhulgas kopsupõletik ja vedeliku kogunemine kopsu; naha tundlikkuse suurenemine päikesekiirgusele, veresoonte põletik; nahahaigus mida iseloomustab naha koorumine üle kogu keha; erütematoosne luupus ja selle tulemusena lööbed näol, kaelal ja peanahal; allergilised reaktsioonid;

lihaskrambid; südame löögisageduse muutus; vererõhu langus kehaasendi muutmisel; süljenäärmete turse; vere suhkrusisalduse suurenemine; suhkur uriinis; teatud lipiidide sisalduse suurenemine veres; kusihae sisalduse suurenemine veres, mis võib põhjustada podagrat.

Teadaolevalt võivad hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimed sagedamini hüdroklorotiasiidi suuremate annuste kasutamisel.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS'I SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisteril pärast "Kõlblik kuni". Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sisaldab:

- Toimeained on irbesartaan ja hüdroklorotiasiid. Iga Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/ 12,5 mg tablett sisaldab 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.
- Abiained on mikrokristalne tselluloos, naatriumkroskarmelloos, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat, kolloidne ränidioksiid, preželatiniseeritud maisitärklis, punane ja kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS välja näeb ja pakendi sisu

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tablett on virsikuvärvi, kaksikkumer, ovaalne, sissepressitud südamekujuga ühel poolel ja sissegraveeritud number 2775 teisel poolel.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletid on pakendatud 14, 28, 56 või 98 tableti kaupa blisterpakendisse. Haiglata jaoks on saadaval ka üheannuselised perforatsioonid blisterpakendid 56 tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Ühendkuningriik

Tootja

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Prantsusmaa

SANOFI SYNTHELABO LIMITED
Edgefield Avenue - Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Ühendkuningriik

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.
Lévai u.5.
2112 Veresegyház - Ungari

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Prantsusmaa

Ravimil on müügiluba lõppenud

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB

Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV

Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA

Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD

Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH

Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.

Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA

PORTUGUESA, S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL

Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD

Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF

Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa ravimiameti (EMA) kodulehel
<http://www.emea.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletid
irbesartaan/hüdroklorotiasiid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage palun nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamist
3. Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS on kahe aktiivse toimeaine, irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi, kombinatsioon.

Irbesartaan kuulub ravimite gruppi, mida tuntakse angiotensiin-II retseptori antagonistidena.

Angiotensiin-II on organismis toodetav aine, mis seondub veresoontes olevate retseptoritega, tekitades veresoonte ahenemise. Selle tulemusel tõuseb vererõhk. Irbesartaan takistab angiotensiin-II seostumise nende retseptoritega, tekitades sellega veresoone lõõgastuse ja alandades vererõhku.

Hüdroklorotiasiid kuulub ravimite gruppi (tiasiiddiureetikumid), mis põhjustavad vee väljaviimist organismist ja alandavad sellega vererõhku.

Kaks Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i koostisse kuuluvat aktiivset toimeainet alandavad vererõhku koos võetuna efektiivsemalt kui eraldi võetuna.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutatakse kõrgvererõhutõve ravimiseks juhul, kui ravi irbesartaaniga või hüdroklorotiasiidiga ei ole olnud piisav, et teie vererõhku kontrolli all hoida.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS'I KASUTAMIST

Ärge kasutage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i

- kui te olete **allergiline** (ülitundlik) irbesartaani või Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i mõne koostisaine suhtes,
- kui te olete **allergiline** (ülitundlik) hüdroklorotiasiidi või mõne teise sulfoonamiidiga keemiliselt sarnase ravimi suhtes,
- kui **rasedus on kestnud üle 3 kuu** (ka raseduse algul on parem vältida Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamist - vt lõiku rasedus),
- kui teil on **rasked maksa- või neerukahjustused**,
- kui teil on **raskusi urineerimisega**,
- kui teie arst leiab, et teil on **veres püsivalt kõrge kaltsiumi või madal kaaliumi tase**.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ei ole näidustatud lastele ja noorukitele (alla 18 a).

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Rääkige oma arstile, kui midagi alljärgnevast kehtib teie kohta:

- kui teil tekib **tugev oksendamine või kõhulahtisus**,
- kui teil on **neeruhaigus** või kui teil on **siirdatud neer**,
- kui teil on **südamehaigus**,
- kui teil on **maksahaigus**,
- kui teil on **suhkurtõbi**,
- kui teil on **erütematoosne luupus** (tuntud ka kui luupus või SLE),
- kui teil on **primaarne aldosteronism** (haigus, mille puhul on suurenenud hormooni aldosteroon tootmine, selle tulemusena esineb naatriumi peetus ning vererõhk tõuseb).

Rääkige arstile, kui arvate end olevat rase (või planeerite rasedust). Raseduse algul ei ole soovitatav Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutada ning pärast 3 raseduskuud ei tohi seda võtta, sest sel ajal kasutades võib see põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele, vt lõiku rasedus.

Oma raviarsti peaksite teavitama ka juhul:

- kui te olete **madala soolasisaldusega dieedil**,
- kui teil esinevad sümptomid nagu **ebanormaalne janu, suukuivus, üldine nõrkus, unisus, lihaskrambid, iiveldus, oksendamine või ebanormaalselt kiire südamelöögisagedus**, mis võivad olla hüdroklorotiasiidi (seda sisaldab Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS) liigse toime tunnuseks,
- kui täheldate **naha päikesetundlikkuse suurenemist** koos päikesepõletuse sümptomitega (nagu punetus, kihelus, turse, villid) mis tekivad tavalisest kiiremini,
- kui te peate **minema operatsioonile või saama anesteetikume**.

Selles ravimis sisalduv hüdroklorotiasiid võib anda positiivse dopinguproovi.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud teisi ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Uriiniket kiirendavad ravimid nagu hüdroklorotiasiid, mis kuulub Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i koostisse, võivad põhjustada koostoimeid teiste ravimitega. Liitiumi sisaldavaid preparaate ei tohiks kasutada koos Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'iga ilma teie raviarsti poolse hoolika järelvalveta.

Vereproov võib vajalikuks osutuda, kui kasutate:

- kaaliumi sisaldavaid toidulisandeid,
- kaaliumi sisaldavaid soolaasendajaid,
- kaaliumi säästvaid ravimeid või teisi diureetikume (vee väljaajamistabletid),
- mõningaid kõhulahtisteid,
- podagra ravimeid,
- ravitoimega D-vitamiini preparaate,
- südamerütmi kontrollivaid ravimeid,
- diabeediravimeid (suukaudseid preparaate või insuliini).

Teie raviarsti jaoks on tähtis teada, kas kasutate teisi ravimeid alandamaks oma vererõhku, glükokortikosteroide, vähiraviks mõeldud ravimeid, valuvaigisteid või artriidiravimeid.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i võtmine koos toidu ja joogiga

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i võib võtta koos toiduga või ilma.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i koostises oleva hüdroklorotiasiidi tõttu võib alkoholi tarvitamisel samalaadset selle ravimi kasutamisega tekkida tavalisest tugevam peapööritus, seda eriti istuvast asendist püsti tõusmisel.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Rääkige arstile kui arvate end olevat rase (või planeerite rasestumist). Arst soovib üldjuhul lõpetada Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i võtmise enne kui rasestute või niipea kui olete jäänud rasedaks ja määrab tavaliselt Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i asemel mõne teise ravimi, sest Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i ei soovitata kasutada raseduse algul ning seda ei tohi kasutada pärast 3 raseduskuud, kuna võib põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele kasutamisel pärast kolmandat raseduskuud.

Imetamine

Pidage nõu oma arstiga kui toidate last rinnaga või kavatsete alustada rinnaga toitmist. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i ei soovitata rinnaga toitvatele emadele ning arst võib soovitada teile mõne muu ravimi kui soovite last rinnaga toita, eriti kui tegemist on vastsündinu või enneaegse imikuga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ei tohiks mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Vererõhu ravi ajal võib siiski mõnikord tekkida pearinglus ja väsimus. Kui te tunnete neid tekkivat, siis pidage enne autojuhtimist või masinate käsitlemist arstiga nõu.

Oluline teave mõningate Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i koostisainete suhtes

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sisaldab laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid (nt laktoosi), peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. KUIDAS IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS'I KASUTADA

Võtke Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i alati täpselt nii nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annused

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i tavaline annus on üks tablett päevas. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kirjutab arst teile välja tavaliselt sel juhul, kui eelnev ravi ei alandanud teie vererõhku piisavalt. Arst informeerib teid, kuidas eelnevalt ravilt Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamisele üle minna.

Kasutamiseviis

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS on suukaudseks kasutamiseks. Neelake tablett koos piisava koguse vedelikuga (nt üks klaas vett). Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i võib võtta koos toiduga või ilma. Püüdke võtta oma päevane annus igal päeval samal ajal. Oluline on võtta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i niikaua kuni arst ei ole otsustanud teisiti.

Maksimaalne vererõhku alandav toime peaks saabuma 6...8 nädala jooksul ravi algusest arvates.

Kui te võtate Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i rohkem kui ette nähtud

Kui võtsite kogemata liiga palju tablette, siis pöörduge kohe arsti poole.

Lapsed ei tohi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutada

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i ei tohi anda alla 18 aastastele lastele. Kui laps neelas mõne tableti, siis peate sellest kohe arstile teatama.

Kui te unustate Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i võtta

Kui unustasite juhuslikult ravimi võtmata, võtke järgmine annus õigel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Siiski võib esineda ka tõsiseid ja arstiabi vajavaid juhtumeid.

Esinenud on üksikuid allergilisi nahareaktsioone (lööve, nõgestõbi), samuti on irbesartaani kasutanud patsientidel teatatud näo, huulte ja/või keele paikse turse tekkimisest.

Kui täheldate mõnda neist ülalloetletud sümptomitest või kui esineb hingeldus, lõpetage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamine ja võtke koheselt ühendust arstiga.

Kliinilistes uuringutes Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'ga ravitud patsientidel on esinenud järgmisi kõrvaltoimeid:

Sageli esinevad kõrvaltoimed (esinevad 1...10 patsiendil 100-st)

- iiveldus/oksendamine,
- urineerimishäired,
- väsimus,
- pearinglus (ka siis, kui tõusete püsti lamavast või istuvast asendist),
- vereproov võib näidata lihaste ja südame tööd iseloomustava ensüümi (kreatiinkinaasi) taseme suurenemist või neerufunktsiooni iseloomustavate ainete (uurea, kreatiniini) taseme suurenemist.

Pidage nõu oma arstiga, **kui mõni neist kõrvaltoimetest põhjustab probleeme.**

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (esinevad 1...10 patsiendil 1000-st)

- kõhulahtisus,
- madal vererõhk,
- nõrkus,
- kiire südamerütm,
- naha punetus,
- tursed,
- seksuaaldüsfunktsioon (suguelu häired),
- vereproov võib näidata naatriumi ja kaaliumi taseme vähenemist.

Pidage nõu oma arstiga, **kui mõni neist kõrvaltoimetest põhjustab probleeme.**

Kõrvaltoimed, millest on teatatud Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i turustamise järgselt.

Nende kõrvaltoimete esinemissagedus ei ole teada. Nendeks kõrvaltoimeteks on: peavalu, kumin kõrvus, kõha, maitsetundlikkuse häired, sedehyäired, liiges- ja lihasvalud, maksa- ja neerutalitluse häired, kaaliumisisalduse suurenemine veres ja allergilised reaktsioonid nagu lööve, nõgestõbi, näo, huulte, suu, keele või kõri turse.

Nagu iga teise kahekomponentse ravimi korral, ei saa välistada kummagi toimeainega eraldi seotud kõrvaltoimeid.

Ainult irbesartaaniga seotud kõrvaltoimed

Lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele on esinenud valu rindkeres.

Ainult hüdroklorotiasiidiga seotud kõrvaltoimed

Isu kaotus; maoärritus; maokrambid; kõhukinnisus; ikterus (naha ja/või silmavalgete kollaseks muutumine); pankreatiit ja sellega kaasnev tugev valu ülakõhus ning sageli iiveldus ja oksendamine; unehäired; depressioon; hägune nägemine; valgete vereliblede arvu vähenemine ja sellega kaasneda võivad sagedased nakkused, palavik; trombotsüütide arvu vähenemine (need on vajalikud vere hüübimiseks); punaste vereliblede arvu vähenemine (aneemia) ja sellega kaasnev väsimus, peavalu ning õhupuudus pingutuse korral, peapööritus ja kahvatus; neerupuudulikkus; probleemid kopsudega, sealhulgas kopsupõletik ja vedeliku kogunemine kopsu; naha tundlikkuse suurenemine päikesekiirgusele, veresoonte põletik; nahahaigus mida iseloomustab naha koorumine üle kogu keha; erütematoosne luupus ja selle tulemusena lööbed näol, kaelal ja peanahal; allergilised reaktsioonid;

lihaskrambid; südame löögisageduse muutus; vererõhu langus kehaasendi muutmisel; süljenäärmete turse; vere suhkrusisalduse suurenemine; suhkur uriinis; teatud lipiidide sisalduse suurenemine veres; kusihaige sisalduse suurenemine veres, mis võib põhjustada podagrat.

Teadaolevalt võivad hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimed sagedamini hüdroklorotiasiidi suuremate annuste kasutamisel.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS'I SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisteril pärast "Kõlblik kuni". Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sisaldab:

- Toimeained on irbesartaan ja hüdroklorotiasiid. Iga Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/ 12,5 mg tablett sisaldab 300 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.
- Abiained on mikrokristalne tselluloos, naatriumkroskarmelloos, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat, kolloidne ränidioksiid, preželatiniseeritud maisitärklis, punane ja kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS välja näeb ja pakendi sisu

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tablett on virsikuvärvi, kaksikkumer, ovaalne, sissepressitud südamekujuga ühel poolel ja sissegraveeritud number 2776 teisel poolel.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletid on pakendatud 14, 28, 56 või 98 tableti kaupa blisterpakendisse. Haiglata jaoks on saadaval ka üheannuselised perforatsiooniga blisterpakendid 56 tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Ühendkuningriik

Tootja

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Prantsusmaa

SANOFI SYNTHELABO LIMITED
Edgefield Avenue - Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Ühendkuningriik

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.
Lévai u.5.
2112 Veresegyház - Ungari

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Prantsusmaa

Ravimil on müügiluba lõppenud

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB

Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV

Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA

Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD

Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH

Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.

Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA

PORTUGUESA, S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL

Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD

Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF

Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa ravimiameti (EMA) kodulehel
<http://www.emea.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
irbesartaan/hüdroklorotiasiid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage palun nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamist
3. Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS on kahe aktiivse toimeaine, irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi, kombinatsioon.

Irbesartaan kuulub ravimite gruppi, mida tuntakse angiotensiin-II retseptori antagonistidena.

Angiotensiin-II on organismis toodetav aine, mis seondub veresoontes olevate retseptoritega, tekitades veresoonte ahenemise. Selle tulemusel tõuseb vererõhk. Irbesartaan takistab angiotensiin-II seostumist nende retseptoritega, tekitades sellega veresoone lõõgastuse ja alandades vererõhku.

Hüdroklorotiasiid kuulub ravimite gruppi (tiasiiddiureetikumid), mis põhjustavad vee väljaviimist organismist ja alandavad sellega vererõhku.

Kaks Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i koostisse kuuluvat toimeainet alandavad vererõhku koos võetuna tõhusamalt kui eraldi võetuna.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutatakse kõrgvererõhutõve ravimiseks juhul, kui ravi irbesartaaniga või hüdroklorotiasiidiga ei ole olnud piisav, et teie vererõhku kontrolli all hoida.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS'I KASUTAMIST

Ärge kasutage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i

- kui te olete **allergiline** (ülitundlik) irbesartaani või Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i mõne koostisaine suhtes,
- kui te olete **allergiline** (ülitundlik) hüdroklorotiasiidi või mõne teise sulfoonamiidiga keemiliselt sarnase ravimi suhtes,
- kui **rasedus on kestnud üle 3 kuu** (ka raseduse algul on parem vältida Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamist - vt lõiku rasedus),
- kui teil on **rasked maksa- või neerukahjustused**,
- kui teil on **raskusi urineerimisega**,
- kui teie arst leiab, et teil on **veres püsivalt kõrge kaltsiumi või madal kaaliumi tase**.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ei ole näidustatud lastele ja noorukitele (alla 18 a).

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Rääkige oma arstile, kui midagi alljärgnevast kehtib teie kohta:

- kui teil tekib **tugev oksendamine või kõhulahtisus**,
- kui teil on **neeruhaigus** või kui teil on **siirdatud neer**,
- kui teil on **südamehaigus**,
- kui teil on **maksahaigus**,
- kui teil on **suhkurtõbi**,
- kui teil on **erütematoosne luupus** (tuntud ka kui luupus või SLE),
- kui teil on **primaarne aldosteronism** (haigus, mille puhul on suurenenud hormooni aldosteroon tootmine, selle tulemusena esineb naatriumi peetus ning vererõhk tõuseb).

Rääkige arstile, kui arvate end olevat rase (või planeerite rasedust). Raseduse algul ei ole soovitatav Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutada ning pärast 3 raseduskuud ei tohi seda võtta, sest sel ajal kasutades võib see põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele, vt lõiku rasedus.

Oma raviarsti peaksite teavitama ka juhul:

- kui te olete **madala soolasisaldusega dieedil**,
- kui teil esinevad sümptomid nagu **ebanormaalne janu, suukuivus, üldine nõrkus, unisus, lihaskrambid, iiveldus, oksendamine või ebanormaalselt kiire südamelöögisagedus**, mis võivad olla hüdroklorotiasiidi (seda sisaldab Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS) liigse toime tunnuseks,
- kui täheldate **naha päikesetundlikkuse suurenemist** koos päikesepõletuse sümptomitega (nagu punetus, kihelus, turse, villid) mis tekivad tavalisest kiiremini,
- kui te peate **minema operatsioonile või saama anesteetikume**.

Selles ravimis sisalduv hüdroklorotiasiid võib anda positiivse dopinguproovi.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud teisi ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Uriiniket kiirendavad ravimid nagu hüdroklorotiasiid, mis kuulub Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i koostisse, võivad põhjustada koostoimeid teiste ravimitega. Liitiumi sisaldavaid preparaate ei tohiks kasutada koos Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'iga ilma teie raviarsti poolse hoolika järelvalveta.

Vereproov võib vajalikuks osutuda, kui kasutate:

- kaaliumi sisaldavaid toidulisandeid,
- kaaliumi sisaldavaid soolaasendajaid,
- kaaliumi säästvaid ravimeid või teisi diureetikume (vee väljaajamistabletid),
- mõningaid kõhulahtisteid,
- podagra ravimeid,
- ravitoimega D-vitamiini preparaate,
- südamerütmi kontrollivaid ravimeid,
- diabeediravimeid (suukaudseid preparaate või insuliini).

Teie raviarsti jaoks on tähtis teada, kas kasutate teisi ravimeid alandamaks oma vererõhku, glükokortikosteroide, vähiraviks mõeldud ravimeid, valuvaigisteid või artriidiravimeid.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i võtmine koos toidu ja joogiga

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i võib võtta koos toiduga või ilma.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i koostises oleva hüdroklorotiasiidi tõttu võib alkoholi tarvitamisel samalaadset selle ravimi kasutamisega tekkida tavalisest tugevam peapööritus, seda eriti istuvast asendist püsti tõusmisel.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Rääkige arstile kui arvate end olevat rase (või planeerite rasestumist). Arst soovib üldjuhul lõpetada Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i võtmise enne kui rasestute või niipea kui olete jäänud rasedaks ja määrab tavaliselt Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i asemel mõne teise ravimi, sest Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i ei soovitata kasutada raseduse algul ning seda ei tohi kasutada pärast 3 raseduskuud, kuna võib põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele kasutamisel pärast kolmandat raseduskuud.

Imetamine

Pidage nõu oma arstiga kui toidate last rinnaga või kavatsete alustada rinnaga toitmist. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i ei soovitata rinnaga toitvatele emadele ning arst võib soovitada teile mõne muu ravimi kui soovite last rinnaga toita, eriti kui tegemist on vastsündinu või enneaegse imikuga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ei tohiks mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Vererõhu ravi ajal võib siiski mõnikord tekkida pearinglus ja väsimus. Kui te tunnete neid tekkivat, siis pidage enne autojuhtimist või masinate käsitlemist arstiga nõu.

Oluline teave mõningate Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i koostisainete suhtes

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sisaldab laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid (nt laktoosi), peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. KUIDAS IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS'I KASUTADA

Võtke Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i alati täpselt nii nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annused

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i tavaline annus on üks või kaks tabletti päevas. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kirjutab arst teile välja tavaliselt sel juhul, kui eelnev ravi ei alandanud teie vererõhku piisavalt. Arst informeerib teid, kuidas eelnevalt ravilt Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamisele üle minna.

Kasutamiseviis

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS on **suukaudseks kasutamiseks**. Neelake tablett koos piisava koguse vedelikuga (nt üks klaas vett). Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i võib võtta koos toiduga või ilma. Püüdke võtta oma päevane annus igal päeval samal ajal. Oluline on võtta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i niikaua kuni arst ei ole otsustanud teisiti.

Maksimaalne vererõhku alandav toime peaks saabuma 6...8 nädala jooksul ravi algusest arvates.

Kui te võtate Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i rohkem kui ette nähtud

Kui võtsite kogemata liiga palju tablette, siis pöörduge kohe arsti poole.

Lapsed ei tohi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutada

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i ei tohi anda alla 18 aastastele lastele. Kui laps neelas mõne tableti, siis peate sellest kohe arstile teatama.

Kui te unustate Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i võtta

Kui unustasite juhuslikult ravimi võtmata, võtke järgmine annus õigel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Siiski võib esineda ka tõsiseid ja arstiabi vajavaid juhtumeid.

Esinenud on üksikuid allergilisi nahareaktsioone (lööve, nõgestõbi), samuti on irbesartaani kasutanud patsientidel teatatud näo, huulte ja/või keele paikse turse tekkimisest.

Kui täheldate mõnda neist ülalloetletud sümptomitest või kui esineb hingeldus, lõpetage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamine ja võtke koheselt ühendust arstiga.

Kliinilistes uuringutes Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'ga ravitud patsientidel on esinenud järgmisi kõrvaltoimeid:

Sageli esinevad kõrvaltoimed (esinevad 1...10 patsiendil 100-st)

- iiveldus/oksendamine,
- urineerimishäired,
- väsimus,
- pearinglus (ka siis, kui tõusete püsti lamavast või istuvast asendist),
- vereproov võib näidata lihaste ja südame tööd iseloomustava ensüümi (kreatiinkinaasi) taseme suurenemist või neerufunktsiooni iseloomustavate ainete (uurea, kreatiniini) taseme suurenemist.

Pidage nõu oma arstiga, **kui mõni neist kõrvaltoimetest põhjustab probleeme.**

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (esinevad 1...10 patsiendil 1000-st)

- kõhulahtisus,
- madal vererõhk,
- nõrkus,
- kiire südamerütm,
- naha punetus,
- tursed,
- seksuaaldüsfunktsioon (suguelu häired),
- vereproov võib näidata naatriumi ja kaaliumi taseme vähenemist.

Pidage nõu oma arstiga, **kui mõni neist kõrvaltoimetest põhjustab probleeme.**

Kõrvaltoimed, millest on teatatud Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i turustamise järgselt.

Nende kõrvaltoimete esinemissagedus ei ole teada. Nendeks kõrvaltoimeteks on: peavalu, kumin kõrvus, kõha, maitsetundlikkuse häired, sedehyäired, liiges- ja lihasvalud, maksa- ja neerutalitluse häired, kaaliumisisalduse suurenemine veres ja allergilised reaktsioonid nagu lööve, nõgestõbi, näo, huulte, suu, keele või kõri turse.

Nagu iga teise kahekomponentse ravimi korral, ei saa välistada kummagi toimeainega eraldi seotud kõrvaltoimeid.

Ainult irbesartaaniga seotud kõrvaltoimed

Lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele on esinenud valu rindkeres.

Ainult hüdroklorotiasiidiga seotud kõrvaltoimed

Isu kaotus; maoärritus; maokrambid; kõhukinnisus; ikterus (naha ja/või silmavalgete kollaseks muutumine); pankreatiit ja sellega kaasnev tugev valu ülakõhus ning sageli iiveldus ja oksendamine; unehäired; depressioon; hägune nägemine; valgete vereliblede arvu vähenemine ja sellega kaasneda võivad sagedased nakkused, palavik; trombotsüütide arvu vähenemine (need on vajalikud vere hüübimiseks); punaste vereliblede arvu vähenemine (aneemia) ja sellega kaasnev väsimus, peavalu ning õhupuudus pingutuse korral, peapööritus ja kahvatus; neerupuudulikkus; probleemid kopsudega, sealhulgas kopsupõletik ja vedeliku kogunemine kopsu; naha tundlikkuse suurenemine päikesekiirgusele, veresoonte põletik; nahahaigus mida iseloomustab naha koorumine üle kogu keha; erütematoosne luupus ja selle tulemusena lööbed näol, kaelal ja peanahal; allergilised reaktsioonid;

lihaskrambid; südame löögisageduse muutus; vererõhu langus kehaasendi muutmisel; süljenäärmete turse; vere suhkrusisalduse suurenemine; suhkur uriinis; teatud lipiidide sisalduse suurenemine veres; kusihae sisalduse suurenemine veres, mis võib põhjustada podagrat.

Teadaolevalt võivad hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimed sagedana hüdroklorotiasiidi suuremate annuste kasutamisel.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS'I SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisteril pärast "Kõlblik kuni". Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sisaldab:

- Toimeained on irbesartaan ja hüdroklorotiasiid. Iga Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/ 12,5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.
- Abiained on laktoosmonohüdraat, mikrokristalne tselluloos, naatriumkroskarmelloos, hüpromelloos, ränidioksiid, magneesiumstearaat, titaandioksiid, makrogool 3000, punane ja kollane raudoksiid, *carnauba* vaha.

Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS välja näeb ja pakendi sisu

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tablett on virsikuvärvi, kaksikkumer, ovaalne, sissepressitud südamekujuga ühel poolel ja sissegraveeritud number 2875 teisel poolel.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud 14, 28, 56, 84 või 98 tableti kaupa blisterpakendisse. Haiglate jaoks on saadaval ka üheannuselised perforeeritud blisterpakendid 56 tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH - Ühendkuningriik

Tootja

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Prantsusmaa

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Ühendkuningriik

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Ungari

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Prantsusmaa

Ravimil on müügiluba lõppenud

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB

Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV

Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA

Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD

Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH

Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.

Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA

PORTUGUESA, S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL

Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD

Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF

Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa ravimiameti (EMA) kodulehel
<http://www.emea.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
irbesartaan/hüdroklorotiasiid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage palun nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamist
3. Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS on kahe aktiivse toimeaine, irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi, kombinatsioon.

Irbesartaan kuulub ravimite gruppi, mida tuntakse angiotensiin-II retseptori antagonistidena.

Angiotensiin-II on organismis toodetav aine, mis seondub veresoontes olevate retseptoritega, tekitades veresoonte ahenemise. Selle tulemusel tõuseb vererõhk. Irbesartaan takistab angiotensiin-II seostumist nende retseptoritega, tekitades sellega veresoone lõõgastuse ja alandades vererõhku.

Hüdroklorotiasiid kuulub ravimite gruppi (tiasiiddiureetikumid), mis põhjustavad vee väljaviimist organismist ja alandavad sellega vererõhku.

Kaks Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i koostisse kuuluvat toimeainet alandavad vererõhku koos võetuna tõhusamalt kui eraldi võetuna.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutatakse kõrgvererõhutõve ravimiseks juhul, kui ravi irbesartaaniga või hüdroklorotiasiidiga ei ole olnud piisav, et teie vererõhku kontrolli all hoida.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS'I KASUTAMIST

Ärge kasutage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i

- kui te olete **allergiline** (ülitundlik) irbesartaani või Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i mõne koostisaine suhtes,
- kui te olete **allergiline** (ülitundlik) hüdroklorotiasiidi või mõne teise sulfoonamiidiga keemiliselt sarnase ravimi suhtes,
- kui **rasedus on kestnud üle 3 kuu** (ka raseduse algul on parem vältida Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamist - vt lõiku rasedus),
- kui teil on **rasked maksa- või neerukahjustused**,
- kui teil on **raskusi urineerimisega**,
- kui teie arst leiab, et teil on **veres püsivalt kõrge kaltsiumi või madal kaaliumi tase**.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ei ole näidustatud lastele ja noorukitele (alla 18 a).

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Rääkige oma arstile, kui midagi alljärgnevast kehtib teie kohta:

- kui teil tekib **tugev oksendamine või kõhulahtisus**,
- kui teil on **neeruhaigus** või kui teil on **siirdatud neer**,
- kui teil on **südamehaigus**,
- kui teil on **maksahaigus**,
- kui teil on **suhkurtõbi**,
- kui teil on **erütematoosne luupus** (tuntud ka kui luupus või SLE),
- kui teil on **primaarne aldosteronism** (haigus, mille puhul on suurenenud hormooni aldosteroon tootmine, selle tulemusena esineb naatriumi peetus ning vererõhk tõuseb).

Rääkige arstile, kui arvate end olevat rase (või planeerite rasedust). Raseduse algul ei ole soovitatav Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutada ning pärast 3 raseduskuud ei tohi seda võtta, sest sel ajal kasutades võib see põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele, vt lõiku rasedus.

Oma raviarsti peaksite teavitama ka juhul:

- kui te olete **madala soolasisaldusega dieedil**,
- kui teil esinevad sümptomid nagu **ebanormaalne janu, suukuivus, üldine nõrkus, unisus, lihaskrambid, iiveldus, oksendamine või ebanormaalselt kiire südamelöögisagedus**, mis võivad olla hüdroklorotiasiidi (seda sisaldab Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS) liigse toime tunnuseks,
- kui täheldate **naha päikesetundlikkuse suurenemist** koos päikesepõletuse sümptomitega (nagu punetus, kihelus, turse, villid) mis tekivad tavalisest kiiremini,
- kui te peate **minema operatsioonile või saama anesteetikume**.

Selles ravimis sisalduv hüdroklorotiasiid võib anda positiivse dopinguproovi.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud teisi ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Uriiniket kiirendavad ravimid nagu hüdroklorotiasiid, mis kuulub Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i koostisse, võivad põhjustada koostoimeid teiste ravimitega. Liitiumi sisaldavaid preparaate ei tohiks kasutada koos Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'iga ilma teie raviarsti poolse hoolika järelvalveta.

Vereproov võib vajalikuks osutuda, kui kasutate:

- kaaliumi sisaldavaid toidulisandeid,
- kaaliumi sisaldavaid soolaasendajaid,
- kaaliumi säästvaid ravimeid või teisi diureetikume (vee väljaajamistabletid),
- mõningaid kõhulahtisteid,
- podagra ravimeid,
- ravitoimega D-vitamiini preparaate,
- südamerütmi kontrollivaid ravimeid,
- diabeediravimeid (suukaudseid preparaate või insuliini).

Teie raviarsti jaoks on tähtis teada, kas kasutate teisi ravimeid alandamaks oma vererõhku, glükokortikosteroide, vähiraviks mõeldud ravimeid, valuvaigisteid või artriidiravimeid.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i võtmine koos toidu ja joogiga

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i võib võtta koos toiduga või ilma.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i koostises oleva hüdroklorotiasiidi tõttu võib alkoholi tarvitamisel samalaadset selle ravimi kasutamisega tekkida tavalisest tugevam peapööritus, seda eriti istuvast asendist püsti tõusmisel.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Rääkige arstile kui arvate end olevat rase (või planeerite rasestumist). Arst soovib üldjuhul lõpetada Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i võtmise enne kui rasestute või niipea kui olete jäänud rasedaks ja määrab tavaliselt Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i asemel mõne teise ravimi, sest Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i ei soovitata kasutada raseduse algul ning seda ei tohi kasutada pärast 3 raseduskuud, kuna võib põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele kasutamisel pärast kolmandat raseduskuud.

Imetamine

Pidage nõu oma arstiga kui toidate last rinnaga või kavatsete alustada rinnaga toitmist. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i ei soovitata rinnaga toitvatele emadele ning arst võib soovitada teile mõne muu ravimi kui soovite last rinnaga toita, eriti kui tegemist on vastsündinu või enneaegse imikuga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ei tohiks mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Vererõhu ravi ajal võib siiski mõnikord tekkida pearinglus ja väsimus. Kui te tunnete neid tekkivat, siis pidage enne autojuhtimist või masinate käsitlemist arstiga nõu.

Oluline teave mõningate Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i koostisainete suhtes

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sisaldab laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid (nt laktoosi), peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. KUIDAS IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS'I KASUTADA

Võtke Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i alati täpselt nii nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annused

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i tavaline annus on üks tablett päevas. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kirjutab arst teile välja tavaliselt sel juhul, kui eelnev ravi ei alandanud teie vererõhku piisavalt. Arst informeerib teid, kuidas eelnevalt ravilt Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamisele üle minna.

Kasutamiseviis

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS on **suukaudseks kasutamiseks**. Neelake tablett koos piisava koguse vedelikuga (nt üks klaas vett). Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i võib võtta koos toiduga või ilma. Püüdke võtta oma päevane annus igal päeval samal ajal. Oluline on võtta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i niikaua kuni arst ei ole otsustanud teisiti.

Maksimaalne vererõhku alandav toime peaks saabuma 6...8 nädala jooksul ravi algusest arvates.

Kui te võtate Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i rohkem kui ette nähtud

Kui võtsite kogemata liiga palju tablette, siis pöörduge kohe arsti poole.

Lapsed ei tohi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutada

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i ei tohi anda alla 18 aastastele lastele. Kui laps neelas mõne tableti, siis peate sellest kohe arstile teatama.

Kui te unustate Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i võtta

Kui unustasite juhuslikult ravimi võtmata, võtke järgmine annus õigel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Siiski võib esineda ka tõsiseid ja arstiabi vajavaid juhtumeid.

Esinenud on üksikuid allergilisi nahareaktsioone (lööve, nõgestõbi), samuti on irbesartaani kasutanud patsientidel teatatud näo, huulte ja/või keele paikse turse tekkimisest.

Kui täheldate mõnda neist ülalloetletud sümptomitest või kui esineb hingeldus, lõpetage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamine ja võtke koheselt ühendust arstiga.

Kliinilistes uuringutes Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'ga ravitud patsientidel on esinenud järgmisi kõrvaltoimeid:

Sageli esinevad kõrvaltoimed (esinevad 1...10 patsiendil 100-st)

- iiveldus/oksendamine,
- urineerimishäired,
- väsimus,
- pearinglus (ka siis, kui tõusete püsti lamavast või istuvast asendist),
- vereproov võib näidata lihaste ja südame tööd iseloomustava ensüümi (kreatiinkinaasi) taseme suurenemist või neerufunktsiooni iseloomustavate ainete (uurea, kreatiniini) taseme suurenemist.

Pidage nõu oma arstiga, **kui mõni neist kõrvaltoimetest põhjustab probleeme.**

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (esinevad 1...10 patsiendil 1000-st)

- kõhulahtisus,
- madal vererõhk,
- nõrkus,
- kiire südamerütm,
- naha punetus,
- tursed,
- seksuaaldüsfunktsioon (suguelu häired),
- vereproov võib näidata naatriumi ja kaaliumi taseme vähenemist.

Pidage nõu oma arstiga, **kui mõni neist kõrvaltoimetest põhjustab probleeme.**

Kõrvaltoimed, millest on teatatud Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i turustamise järgselt.

Nende kõrvaltoimete esinemissagedus ei ole teada. Nendeks kõrvaltoimeteks on: peavalu, kumin kõrvus, kõha, maitsetundlikkuse häired, sedehyäired, liiges- ja lihasvalud, maksa- ja neerutalitluse häired, kaaliumisisalduse suurenemine veres ja allergilised reaktsioonid nagu lööve, nõgestõbi, näo, huulte, suu, keele või kõri turse.

Nagu iga teise kahekomponentse ravimi korral, ei saa välistada kummagi toimeainega eraldi seotud kõrvaltoimeid.

Ainult irbesartaaniga seotud kõrvaltoimed

Lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele on esinenud valu rindkeres.

Ainult hüdroklorotiasiidiga seotud kõrvaltoimed

Isu kaotus; maoärritus; maokrambid; kõhukinnisus; ikterus (naha ja/või silmavalgete kollaseks muutumine); pankreatiit ja sellega kaasnev tugev valu ülakõhus ning sageli iiveldus ja oksendamine; unehäired; depressioon; hägune nägemine; valgete vereliblede arvu vähenemine ja sellega kaasneda võivad sagedased nakkused, palavik; trombotsüütide arvu vähenemine (need on vajalikud vere hüübimiseks); punaste vereliblede arvu vähenemine (aneemia) ja sellega kaasnev väsimus, peavalu ning õhupuudus pingutuse korral, peapööritus ja kahvatus; neerupuudulikkus; probleemid kopsudega, sealhulgas kopsupõletik ja vedeliku kogunemine kopsu; naha tundlikkuse suurenemine päikesekiirgusele, veresoonte põletik; nahahaigus mida iseloomustab naha koorumine üle kogu keha; erütematoosne luupus ja selle tulemusena lööbed näol, kaelal ja peanahal; allergilised reaktsioonid;

lihaskrambid; südame löögisageduse muutus; vererõhu langus kehaasendi muutmisel; süljäärmete turse; vere suhkrusisalduse suurenemine; suhkur uriinis; teatud lipiidide sisalduse suurenemine veres; kusihae sisalduse suurenemine veres, mis võib põhjustada podagrat.

Teadaolevalt võivad hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimed sagedana hüdroklorotiasiidi suuremate annuste kasutamisel.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS'I SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisteril pärast "Kõlblik kuni". Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sisaldab:

- Toimeained on irbesartaan ja hüdroklorotiasiid. Iga Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/ 12,5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.
- Abiained on laktoosmonohüdraat, mikrokristalne tselluloos, naatriumkroskarmelloos, hüpromelloos, ränidioksiid, magneesiumstearaat, titaandioksiid, makrogool 3000, punane ja kollane raudoksiid, *carnauba* vaha.

Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS välja näeb ja pakendi sisu

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tablett on virsikuvärvi, kaksikkumer, ovaalne, sissepressitud südamekujuga ühel poolel ja sissegraveeritud number 2876 teisel poolel.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud 14, 28, 56, 84 või 98 tableti kaupa blisterpakendisse. Haiglate jaoks on saadaval ka üheannuselised perforeeritud blisterpakendid 56 tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH - Ühendkuningriik

Tootja

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Prantsusmaa

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Ühendkuningriik

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Ungari

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Prantsusmaa

Ravimil on müügiluba lõppenud

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB

Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV

Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA

Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD

Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH

Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.

Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA

PORTUGUESA, S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL

Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD

Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF

Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa ravimiameti (EMA) kodulehel
<http://www.emea.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
irbesartaan/hüdroklorotiasiid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage palun nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamist
3. Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS on kahe aktiivse toimeaine, irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi, kombinatsioon.

Irbesartaan kuulub ravimite gruppi, mida tuntakse angiotensiin-II retseptori antagonistidena.

Angiotensiin-II on organismis toodetav aine, mis seondub veresoontes olevate retseptoritega, tekitades veresoonte ahenemise. Selle tulemusel tõuseb vererõhk. Irbesartaan takistab angiotensiin-II seostumist nende retseptoritega, tekitades sellega veresoone lõõgastuse ja alandades vererõhku.

Hüdroklorotiasiid kuulub ravimite gruppi (tiasiiddiureetikumid), mis põhjustavad vee väljaviimist organismist ja alandavad sellega vererõhku.

Kaks Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i koostisse kuuluvat toimeainet alandavad vererõhku koos võetuna tõhusamalt kui eraldi võetuna.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutatakse kõrgvererõhutõve ravimiseks juhul, kui ravi irbesartaaniga või hüdroklorotiasiidiga ei ole olnud piisav, et teie vererõhku kontrolli all hoida.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS'I KASUTAMIST

Ärge kasutage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i

- kui te olete **allergiline** (ülitundlik) irbesartaani või Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i mõne koostisaine suhtes,
- kui te olete **allergiline** (ülitundlik) hüdroklorotiasiidi või mõne teise sulfoonamiidiga keemiliselt sarnase ravimi suhtes,
- kui **rasedus on kestnud üle 3 kuu** (ka raseduse algul on parem vältida Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamist - vt lõiku rasedus),
- kui teil on **rasked maksa- või neerukahjustused**,
- kui teil on **raskusi urineerimisega**,
- kui teie arst leiab, et teil on **veres püsivalt kõrge kaltsiumi või madal kaaliumi tase**.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ei ole näidustatud lastele ja noorukitele (alla 18 a).

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Rääkige oma arstile, kui midagi alljärgnevast kehtib teie kohta:

- kui teil tekib **tugev oksendamine või kõhulahtisus**,
- kui teil on **neeruhaigus** või kui teil on **siirdatud neer**,
- kui teil on **südamehaigus**,
- kui teil on **maksahaigus**,
- kui teil on **suhkurtõbi**,
- kui teil on **erütematoosne luupus** (tuntud ka kui luupus või SLE),
- kui teil on **primaarne aldosteronism** (haigus, mille puhul on suurenenud hormooni aldosteroon tootmine, selle tulemusena esineb naatriumi peetus ning vererõhk tõuseb).

Rääkige arstile, kui arvate end olevat rase (või planeerite rasedust). Raseduse algul ei ole soovitatav Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutada ning pärast 3 raseduskuud ei tohi seda võtta, sest sel ajal kasutades võib see põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele, vt lõiku rasedus.

Oma raviarsti peaksite teavitama ka juhul:

- kui te olete **madala soolasisaldusega dieedil**,
- kui teil esinevad sümptomid nagu **ebanormaalne janu, suukuivus, üldine nõrkus, unisus, lihaskrambid, iiveldus, oksendamine või ebanormaalselt kiire südamelöögisagedus**, mis võivad olla hüdroklorotiasiidi (seda sisaldab Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS) liigse toime tunnuseks,
- kui täheldate **naha päikesetundlikkuse suurenemist** koos päikesepõletuse sümptomitega (nagu punetus, kihelus, turse, villid) mis tekivad tavalisest kiiremini,
- kui te peate **minema operatsioonile või saama anesteetikume**.

Selles ravimis sisalduv hüdroklorotiasiid võib anda positiivse dopinguproovi.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud teisi ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Uriiniket kiirendavad ravimid nagu hüdroklorotiasiid, mis kuulub Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i koostisse, võivad põhjustada koostoimeid teiste ravimitega. Liitiumi sisaldavaid preparaate ei tohiks kasutada koos Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'iga ilma teie raviarsti poolse hoolika järelvalveta.

Vereproov võib vajalikuks osutuda, kui kasutate:

- kaaliumi sisaldavaid toidulisandeid,
- kaaliumi sisaldavaid soolaasendajaid,
- kaaliumi säästvaid ravimeid või teisi diureetikume (vee väljaajamistabletid),
- mõningaid kõhulahtisteid,
- podagra ravimeid,
- ravitoimega D-vitamiini preparaate,
- südamerütmi kontrollivaid ravimeid,
- diabeediravimeid (suukaudseid preparaate või insuliini).

Teie raviarsti jaoks on tähtis teada, kas kasutate teisi ravimeid alandamaks oma vererõhku, glükokortikosteroide, vähiraviks mõeldud ravimeid, valuvaigisteid või artriidiravimeid.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i võtmine koos toidu ja joogiga

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i võib võtta koos toiduga või ilma.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i koostises oleva hüdroklorotiasiidi tõttu võib alkoholi tarvitamisel samalaadset selle ravimi kasutamisega tekkida tavalisest tugevam peapööritus, seda eriti istuvast asendist püsti tõusmisel.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Rääkige arstile kui arvate end olevat rase (või planeerite rasedumist). Arst soovib üldjuhul lõpetada Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i võtmise enne kui rasedute või niipea kui olete jäänud rasedaks ja määrab tavaliselt Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i asemel mõne teise ravimi, sest Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i ei soovitata kasutada raseduse algul ning seda ei tohi kasutada pärast 3 raseduskuud, kuna võib põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele kasutamisel pärast kolmandat raseduskuud.

Imetamine

Pidage nõu oma arstiga kui toidate last rinnaga või kavatsete alustada rinnaga toitmist. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i ei soovitata rinnaga toitvatele emadele ning arst võib soovitada teile mõne muu ravimi kui soovite last rinnaga toita, eriti kui tegemist on vastsündinu või enneaegse imikuga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ei tohiks mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Vererõhu ravi ajal võib siiski mõnikord tekkida pearinglus ja väsimus. Kui te tunnete neid tekkivat, siis pidage enne autojuhtimist või masinate käsitlemist arstiga nõu.

Oluline teave mõningate Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i koostisainete suhtes

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sisaldab laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid (nt laktoosi), peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. KUIDAS IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS'I KASUTADA

Võtke Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i alati täpselt nii nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annused

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i tavaline annus on üks tablett päevas. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kirjutab arst teile välja tavaliselt sel juhul, kui eelnev ravi ei alandanud teie vererõhku piisavalt. Arst informeerib teid, kuidas eelnevalt ravilt Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamisele üle minna.

Kasutamiseviis

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS on **suukaudseks kasutamiseks**. Neelake tablett koos piisava koguse vedelikuga (nt üks klaas vett). Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i võib võtta koos toiduga või ilma. Püüdke võtta oma päevane annus igal päeval samal ajal. Oluline on võtta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i niikaua kuni arst ei ole otsustanud teisiti.

Maksimaalne vererõhku alandav toime peaks saabuma 6...8 nädala jooksul ravi algusest arvates.

Kui te võtate Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i rohkem kui ette nähtud

Kui võtsite kogemata liiga palju tablette, siis pöörduge kohe arsti poole.

Lapsed ei tohi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutada

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i ei tohi anda alla 18 aastastele lastele. Kui laps neelas mõne tableti, siis peate sellest kohe arstile teatama.

Kui te unustate Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i võtta

Kui unustasite juhuslikult ravimi võtmata, võtke järgmine annus õigel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Siiski võib esineda ka tõsiseid ja arstiabi vajavaid juhtumeid.

Esinenud on üksikuid allergilisi nahareaktsioone (lööve, nõgestõbi), samuti on irbesartaani kasutanud patsientidel teatatud näo, huulte ja/või keele paikse turse tekkimisest.

Kui täheldate mõnda neist ülalloetletud sümptomitest või kui esineb hingeldus, lõpetage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i kasutamine ja võtke koheselt ühendust arstiga.

Kliinilistes uuringutes Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'ga ravitud patsientidel on esinenud järgmisi kõrvaltoimeid:

Sageli esinevad kõrvaltoimed (esinevad 1...10 patsiendil 100-st)

- iiveldus/oksendamine,
- urineerimishäired,
- väsimus,
- pearinglus (ka siis, kui tõusete püsti lamavast või istuvast asendist),
- vereproov võib näidata lihaste ja südame tööd iseloomustava ensüümi (kreatiinkinaasi) taseme suurenemist või neerufunktsiooni iseloomustavate ainete (uurea, kreatiniini) taseme suurenemist.

Pidage nõu oma arstiga, **kui mõni neist kõrvaltoimetest põhjustab probleeme.**

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (esinevad 1...10 patsiendil 1000-st)

- kõhulahtisus,
- madal vererõhk,
- nõrkus,
- kiire südamerütm,
- naha punetus,
- tursed,
- seksuaaldüsfunktsioon (suguelu häired),
- vereproov võib näidata naatriumi ja kaaliumi taseme vähenemist.

Pidage nõu oma arstiga, **kui mõni neist kõrvaltoimetest põhjustab probleeme.**

Kõrvaltoimed, millest on teatatud Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i turustamise järgselt.

Nende kõrvaltoimete esinemissagedus ei ole teada. Nendeks kõrvaltoimeteks on: peavalu, kumin kõrvus, kõha, maitsetundlikkuse häired, sedehyäired, liiges- ja lihasvalud, maksa- ja neerutalitluse häired, kaaliumisisalduse suurenemine veres ja allergilised reaktsioonid nagu lööve, nõgestõbi, näo, huulte, suu, keele või kõri turse.

Nagu iga teise kahekomponentse ravimi korral, ei saa välistada kummagi toimeainega eraldi seotud kõrvaltoimeid.

Ainult irbesartaaniga seotud kõrvaltoimed

Lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele on esinenud valu rindkeres.

Ainult hüdroklorotiasiidiga seotud kõrvaltoimed

Isu kaotus; maoärritus; maokrambid; kõhukinnisus; ikterus (naha ja/või silmavalgete kollaseks muutumine); pankreatiit ja sellega kaasnev tugev valu ülakõhus ning sageli iiveldus ja oksendamine; unehäired; depressioon; hägune nägemine; valgete vereliblede arvu vähenemine ja sellega kaasneda võivad sagedased nakkused, palavik; trombotsüütide arvu vähenemine (need on vajalikud vere hüübimiseks); punaste vereliblede arvu vähenemine (aneemia) ja sellega kaasnev väsimus, peavalu ning õhupuudus pingutuse korral, peapööritus ja kahvatus; neerupuudulikkus; probleemid kopsudega, sealhulgas kopsupõletik ja vedeliku kogunemine kopsu; naha tundlikkuse suurenemine päikesekiirgusele, veresoonte põletik; nahahaigus mida iseloomustab naha koorumine üle kogu keha; erütematoosne luupus ja selle tulemusena lööbed näol, kaelal ja peanahal; allergilised reaktsioonid;

lihaskrambid; südame löögisageduse muutus; vererõhu langus kehaasendi muutmisel; süljenäärmete turse; vere suhkrusisalduse suurenemine; suhkur uriinis; teatud lipiidide sisalduse suurenemine veres; kusihae sisalduse suurenemine veres, mis võib põhjustada podagrat.

Teadaolevalt võivad hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimed sagedana hüdroklorotiasiidi suuremate annuste kasutamisel.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS'I SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisteril pärast "Kõlblik kuni". Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sisaldab:

- Toimeained on irbesartaan ja hüdroklorotiasiid. Iga Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/ 25 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg irbesartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.
- Abiained on laktoosmonohüdraat, mikrokristalne tselluloos, naatriumkroskarmelloos, hüpromelloos, ränidioksiid, magneesiumstearaat, titaandioksiid, makrogool 3350, punane, kollane ja must raudoksiid, preželatiniseeritud maisitärklis, *carnauba* vaha.

Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS välja näeb ja pakendi sisu

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tablett on roosa, kaksikkumer, ovaalne, sissepressitud südamekujuga ühel poolel ja sissegraveeritud number 2788 teisel poolel.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS'i 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud 14, 28, 56, 84 või 98 tableti kaupa blisterpakendisse. Haiglate jaoks on saadaval ka üheannuselised perforeeritud blisterpakendid 56 tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH - Ühendkuningriik

Tootja

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Prantsusmaa

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Ühendkuningriik

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Ungari

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Prantsusmaa

Ravimil on müügiluba lõppenud

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Tel.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB

Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV

Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA

Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD

Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH

Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.

Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA

PORTUGUESA, S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL

Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD

Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF

Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa ravimiameti (EMA) kodulehel
<http://www.emea.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud