

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Teadaolevat toimet omav 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

Annustamine

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't võib võtta üks kord ööpäevas 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 Zentiva 150 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitud hüdroklorotiasiidi või 150 mg irbesartaaniga eraldi võetuna;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhu kontrollimiseks 300 mg irbesartaani või Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg ei ole piisav;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhu kontrollimiseks Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg ei ole piisav.

Suuremaid annused kui 300 mg irbesartaani/25 mg hüdroklorotiasiidi üks kord ööpäevas ei soovitata. Vajadusel võib Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't manustada koos mõne teise antihüpertensiivse ravimiga (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu ei soovitata Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't raske neerutalitluse häirega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidele. Neil patsientidel on lingudiureetikumid eelistatamad kui tiasiidid. Annuse korrigeerimine ei ole vajalik neerukahjustusega patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on ≥ 30 ml/min (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Maksakahjustus

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ei ole näidustatud raske maksakahjustusega patsientidele. Kahjustatud maksatalitlusega patsientidel tuleb tiasiide kasutada ettevaatusega. Kerge kuni mõõduka raskusega maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva annust kohandada. (vt lõik 4.3).

Eakad

Eakatel ei ole Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva annuse korrigeerimine vajalik.

Lapsed

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't ei soovitata kasutamiseks lastel ja noorukitel sest ohutus ja efektiivsus ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine 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.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpotensioon - hüpovoleemilised patsiendid

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't on hüpertensiivsetel patsientidel harva seostatud sümptomaatilise hüpotensiooniga, kui puuduvad teised hüpotensiooni riskifaktorid. Sümptomaatiline hüpotensioon võib tekkida vähenenud vedelikumahu ja/või naatriumisisaldusega patsientidel, mis on tingitud tugevast diureetikumravist, soola hulga piiramisest dieedis, kõhulahtisusest või oksendamisest. Sellised seisundid tuleb korrigeerida enne ravi alustamist Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva'ga.

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 Zentiva kasutamisel ei ole sellist reaktsiooni tõendatud, tuleks niisuguste seisundite võimalust arvestada.

Neerukahjustus ja neerutrapiantatsioon

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva manustamisel neerutalitluse häirega patsientidele on soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi, kreatiniini ja kusihahe sisaldust seerumis. Puuduvad

kliinilised kogemused Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kasutamisest hiljuti siirdatud neeruga patsientidel. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min; vt lõik 4.3). Kahjustunud neerutalitlusega patsientidel võib esineda tiasiiddiureetikumidega seotud asoteemiat. Annust ei ole vaja kohandada neerutalitluse häirega patsientidel kreatiniini kliirensiga ≥ 30 ml/min. Kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirensiga ≥ 30 ml/min, kuid < 60 ml/min) tuleb seda fikseeritud annusega ravimikombinatsiooni kasutada ettevaatusega.

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Maksakahjustus

Kahjustunud maksatalitlusega või progresseeruva maksahaigusega patsientidel peab tiasiide kasutama ettevaatlikult, sest väiksemadki muutused vedeliku ja elektrolüütide tasakaalus võivad põhjustada maksakoomat. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva kasutamine soovitatav.

Ainevahetus ja endokriinsed toimed

Tiasiidravi võib häirida glükoositaluvust. Tiasiidravi käigus võib latentne diabeet manifesteeruda. Irbesartaan võib põhjustada hüpoglükeemiat, eriti suhkurtõvega patsientidel. Patsientidel, keda ravitakse insuliiniga või teiste diabeedi raviks kasutatavate ainete, tuleb kaaluda vere glükoosisisalduse asjakohast jälgimist; näidustuste ilmnemisel võib vajalik olla insuliini või teiste diabeedi raviks kasutatavateainete annuse kohandamine (vt lõik 4.5).

Tiasiidraviga on seostatud kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõusu, kuigi 12,5 mg annusega, mis sisaldub Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva's, 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, lihasväsimus, hüpotensioon, oliguuria, tahhükardia, seedetraktihäired nagu iiveldus või oksendamine.

Ehkki tiasiiddiureetikumide 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 Zentiva's 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 Zentiva'ga 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 kerget tõusu seerumis ilma teadaoleva kaltsiumiainevahetuse häireta. Väljendunud hüperkaltseemia 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 Zentiva 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 (vt lõik 4.5). 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.

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on esinenud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

Tiasiiddiureetikumide 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 kohe lõpetada ning vajadusel alustada asjakohase alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Silma soonkesta efusioon, äge müoopia ja sekundaarne äge suletudnurga glaukoom

Sulfoonamiidi või sulfoonamiidi derivaadi rühma kuuluvad ravimid võivad põhjustada isikupärase reaktsiooni, mille tulemuseks on silma soonkesta efusioon koos nägemisvälja defektiga, mööduv lühinägevus ja äge suletudnurga glaukoom. Kuigi ka hüdroklorotiasiid on sulfoonamiid, on hüdroklorotiasiidiga seoses teatatud vaid üksikutest ägeda suletudnurga glaukoomi juhtudest.

Sümptomiteks on äge nägemisteravuse langus või valu silmades ning tavaliselt tekib see tundide kuni nädalate jooksul alates ravi alustamisest. Ravimata äge suletudnurga glaukoom võib põhjustada nägemise püsiva kaotuse. Esmaseks meetmeks on ravimi kasutamise lõpetamine võimalikult kiiresti. Kohene arstiabi või kirurgiline ravi võib vajalikuks osutuda, kui silmasisene rõhk püsib. Ägeda suletudnurga glaukoomi riskifaktoriks võib olla varasem sulfoonamiidide või penitsilliini allergia (vt lõik 4.8).

Mitte-melanoomne nahavähk

Taani Riikliku Vähiregistri põhjal on kahes epidemioloogilises uuringus täheldatud mitte-melanoomse nahavähi (basaalrakk-kartsinoomi ja lamerakk-kartsinoomi) riski tõusu seoses hüdroklorotiasiidi kumulatiivse süsteemse saadavuse suurenemisega.

Mitte-melanoomse nahavähi tekkemehhanismiks võib olla hüdroklorotiasiidi fotosensibiliseeriv toime. Hüdroklorotiasiidiga ravitavaid patsiente peab teavitama mitte-melanoomse nahavähi tekke riskist ning juhendama, et nad regulaarselt kontrolliksid oma nahka igasuguste uute kahjustuste suhtes ning teavitaksid kohe kahtlaste nahakahjustuste tekkest. Nahavähi riski minimeerimiseks peab patsientidele soovitama kaitsemeetmeid, nt päiksevalguse ja ultraviolettkiirguse vältimist ning vajadusel asjakohaste kaitsevahendite kasutamist. Kahtlasi nahakahjustusi peab kohe uurima, k.a biopsiamaterjali histoloogiline uuring. Mitte-melanoomset nahavähki eelnevalt põdenud patsientidel peab uuesti kaaluma hüdroklorotiasiidi kasutamise asjakohasust (vt ka lõik 4.8).

Äge respiratoorne toksilisus

Hüdroklorotiasiidi võtmise järgselt on väga harva teatatud ägeda respiratoorse toksilisuse, sealhulgas ägeda respiratoorse distressi sündroomi rasketest juhtudest. Kopsuturse tekib tavaliselt mõne minuti kuni mõne tunni jooksul pärast hüdroklorotiasiidi võtmist. Alguses on sümptomiteks düspnoe, palavik, kopsufunktsiooni halvenemine ja hüpotensioon. Kui kahtlustatakse ägeda respiratoorse distressi sündroomi diagnoosi, tuleb Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ära jätta ja määrata asjakohane ravi. Hüdroklorotiasiidi ei tohi manustada patsientidele, kellel on pärast hüdroklorotiasiidi võtmist tekkinud ägeda respiratoorse distressi sündroom.

Soole angioödeem

Angiotensiin II retseptori antagonistidega, sealhulgas irbesartaan, ravitud patsientidel on teatatud soole angioödeemist (vt lõik 4.8). Nendel patsientidel esines kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Sümptomid kadusid pärast angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamise lõpetamist. Kui diagnoositakse soole angioödeem, tuleb irbesartaani kasutamine lõpetada ja alustada asjakohast jälgimist, kuni sümptomid on täielikult taandunud.

Abiained

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada. Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teised antihüpertensiivsed ravimid

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 beetablokaatorid. 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).

Aliskireeni sisaldavad ravimid või AKE-inhibiitorid

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1)

Liitium

Liitiumi ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kooskasutamisel on teatatud liitiumi seerumikontsentratsiooni ja toksilisuse pöörduvast suurenemisest. Sarnast toimet irbesartaaniga on siiani kirjeldatud väga harva. Enamgi, liitiumi renaalne kliirens väheneb tiasiidide kasutamisel, seega

võib Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kasutamisel liitiumi toksilisuse risk suurened. Seetõttu on liitiumi ja Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva 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 neerutalitluse halvenemise riski suurenemist, sealhulgas võimalikku ägedat neerupuudulikkust ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemist eeskätt eelnevalt nõrgenenud neerutalitlusega patsientidel. Eriti eakatel nõuab kombinatsiooni manustamine ettevaatust. Patsient peab olema eelnevalt adekvaatselt hüdreeritud ja tuleks kaaluda neerutalitluse jälgimist kaasneva ravi alustamisel ning perioodiliselt pärast seda.

Repagliniid

Irbesartaan võib pärssida OATP1B1. Kliinilises uuringus teatati, et irbesartaani manustamine 1 tund enne repagliniidi (OATP1B1 substraat) suurendas repagliniidi maksimaalset kontsentratsiooni vereplasmas (C_{max}) ja süsteemset saadavust (AUC) vastavalt 1,8 ja 1,3 korda. Teises uuringus ei teatatud nende kahe ravimi koosmanustamisel märkimisväärtetest farmakokineetilistest koostoimetest. Seetõttu võib olla vajalik suhkurtõve ravimi repagliniidi annuse kohandamine (vt lõik 4.4).

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 ilmnenud märkimisväärtelisi 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 tiasiididiureetikumidega.

Alkohol

Ortostaatiline hüpotensioon võib tugevneda.

Antidiabeetilised ravimid (suukaudsed ja insuliin)

Võib osutada vajalikuks antidiabeetilise ravimi annuse korrigeerimine (vt lõik 4.4).

Kolestüramiin ja kolestipool vaigud

Anioonsete ioonvahetusvaikude juuresolekul hüdroklorotiasiidi imendumine häirub. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tuleb võtta vähemalt üks tund enne või neli tundi pärast neid ravimeid.

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 tiasiiddiureetikumi 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 tiasiiddiureetikumidega võib suurendada ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust allopurinoolile.

Kaltsiumisoolad

Tiasiiddiureetikumid võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse tõusu ekskretsiooni vähendamise kaudu. Kui kaltsiumilisandeid või kaltsiumisäästvaid ravimeid (nt ravi vitamiiniga D) on vajalik määrata, võib vajalikuks osutuda kaltsiumi seerumitaseme jälgimine ja kaltsiumi annuse kohandamine.

Karbamasepiin

Karbamasepiini ja hüdroklorotiasiidi samaaegset kasutamist on seostatud sümptomaatilise hüponatreemia riskiga. Nende samaaegsel kasutamisel tuleb jälgida elektrolüütide taset. Võimalusel tuleks kasutada mõne teise rühma diureetikumi.

Muud koostoimed

Tiasiidid võivad tugevdada beetablokaatorite 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 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA)

AIIRA ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). AIIRA kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 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 kohe lõpetada ning vajadusel alustada muu asjakohase raviga.

Ravi AIIRA'ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimesel teadaolevalt fetotoksilisust (neerutalitluse 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 neerutalitlust ja koljut.

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

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi kasutamisega raseduse ajal on kogemused piiratud, eriti esimese trimestri kohta. Loomkatsed ei ole piisavad. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri. Tulenevalt hüdroklorotiasiidi farmakoloogilisest toimemehhanismist võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril häirida loote-platsenta perfusiooni ning põhjustada loote ja vastsündinu ikterust, elektrolüütide tasakaalu häireid ja trombotsütopeeniat.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada gestatsioonitursete, rasedusaegse hüpertensiooni ega preeklampsia raviks vähenenud plasmamahu ja platsenta hüpoperfusiooni riski tõttu, ilma et see avaldaks haiguse kulule soodsat mõju.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada essentsiaalse hüpertensiooni raviks rasedatel, välja arvatud harvadel juhtudel, kui ei saa kasutada mingit muud ravi.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sisaldab hüdroklorotiasiidi, mistõttu ei ole selle kasutamine raseduse esimese trimestri ajal soovitatav. Juba raseduse planeerimise ajal tuleb ravi vahetada välja sobiva vastu.

Imetamine

Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA)

Kuivõrd andmeid Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kasutamisest imetamise ajal ei ole, ei ole soovitatav Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't siis kasutada ning eelistada tuleks ravimit, mille ohutusprofiil lubab kasutamist imetamise ajal, eriti kui rinnapiimaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

Ei ole teada, kas irbesartaan või tema metaboliidid erituvad rinnapiima.

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed rottidel on näidanud, et irbesartaan või tema metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3).

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid eritub väikestes kogustes inimese rinnapiima. Tiasiidid põhjustavad suurtes annustes tugevat diureesi ning võivad pärssida rinnapiima tootmist. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kasutamine rinnapiimaga toitmise ajal ei ole soovitatav. Kui Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't kasutatakse imetamisperioodil, peab ravimi annus olema võimalikult väike.

Fertiilsus

Irbesartaan ei mõjutanud ravimit saanud rottide fertiilsust ning nende järglasi ravimi kasutamisel annustes, mis põhjustas esmaseid toksilisuse nähte (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Farmakodünaamiliste omaduste põhjal ei mõjuta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Autojuhtimisel või masinate käsitlemisel tuleb arvesse võtta, et hüpertensiooni ravi ajal võivad aegajalt tekkida pööratustunne või väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon

Platseebokontrolliga uuringutes irbesartaani/hüdroklorotiasiidi erinevate annustega (vahemik: 37,5 mg/6,25 mg kuni 300 mg/25 mg) ravi saanud 898 hüpertensiivsest patsiendist esines kõrvaltoimeid 29,5% patsientidest. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid pööratustunne (5,6%), väsimus (4,9%), iiveldus/oksendamine (1,8%) ja urineerimishäired (1,4%). Lisaks sellele täheldati kliinilistes uuringutes vere urea lämmastiku (BUN; 2,3%), kreatiinkinaasi (1,7%) ja kreatiniini (1,1%) sisalduse suurenemist.

Spontaanselt teatatud või platseebo-kontrolliga uuringutes esinenud 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 ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: Platseebo-kontrolliga uuringutest ning spontaanselt teatatud kõrvaltoimed

Uuringud:	Sage:	uurea (BUN), kreatiniini ja kreatiinkinaasi tõus
	Aeg-ajalt:	seerumi kaaliumi- ja naatriumisalduse langus
Südame häired:	Aeg-ajalt:	minestus, hüpotensioon, tahhükardia, tursed
Närvisüsteemi häired:	Sage:	pööratustunne
	Aeg-ajalt:	ortostaatiline pööratustunne
	Teadmata:	peavalu
Kõrva ja labürindi kahjustused:	Teadmata:	tinnitus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:	Teadmata:	köha
Seedetrakti häired:	Sage:	iiveldus/oksendamine
	Aeg-ajalt:	kõhulahtisus
	Teadmata:	düspepsia, düsgeusia
Neerude ja kuseteede häired:	Sage:	urineerimishäired
	Teadmata:	neerutalitluse kahjustus, sealhulgas neerupuudulikkus üksikutel riskirühma patsientidel (vt lõik 4.4)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:	Aeg-ajalt:	jäsemete turse
	Teadmata:	artralgia, müalgia
Ainevahetus- ja toitumishäired:	Teadmata:	hüperkaleemia
Vaskulaarsed häired:	Aeg-ajalt:	naha punetus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:	Sage:	väsimus
Immuunsüsteemi häired:	Teadmata:	ülitundlikkusreaktsioonid nagu angioödem, lööve, urtikaaria
Maksa ja sapiteede häired:	Aeg-ajalt:	ikterus
	Teadmata:	hepatiit, muutused maksafunktsiooni näitajates
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:	Aeg-ajalt:	seksuaaldüsfunktsioon, libiido muutused

Lisainformatsioon üksikkomponentide kohta

Lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele kombineeritud ravimi kohta on kõrvaltoimeid eelnevalt teatatud kummagi üksikkomponendi kohta, mis võivad olla ka Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva potentsiaalseteks kõrvaltoimeteks. Tabelites 2 ja 3 on toodud Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva komponentide kohta teatatud kõrvaltoimed.

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

Vere ja lümfisüsteemi häired:	Teadmata:	aneemia, trombotsütopeenia
Seedetrakti häired	Harv	soole angioödem
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:	Aeg-ajalt:	valu rindkeres
Immuunsüsteemi häired	Teadmata	anafülaktiline reaktsioon, k.a anafülaktiline šokk
Ainevahetus- ja toitumishäired:	Teadmata:	hüpoglükeemia

Tabel 3: Kõrvaltoimed, mis on teatatud vaid **hüdroklorotiasiidi** kasutamisel

Uuringud:	Teadmata:	elektrolüütide tasakaaluhäired (sh. hüpokaleemia ja hüponatreemia, vt lõik 4.4), hüperurikeemia, glükosuuria, hüperglükeemia, kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõus
Südame häired:	Teadmata:	südame arütmiaid

Tabel 3: Kõrvaltoimed, mis on teatatud vaid hüdroklorotiasiidi kasutamisel

<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 pööratustunne, rahutus
<i>Silma kahjustused:</i>	Teadmata:	mööduv hägusnägemine, ksantopsia, äge müopia ja sekundaarne äge suletudnurga glaukoom, silma soonkesta efusioon
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	Väga harv	ägeda respiratoorse distressi sündroom (vt lõik 4.4)
	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, neerutalitluse 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>Lihaste, luustiku 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
<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)</i>	Teadmata:	mitte-melanoomne nahavähk (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom)

Mitte-melanoomne nahavähk

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi ja mitte-melanoomse nahavähi vahel (vt ka lõigud 4.4 ja 5.1).

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 rühm: angiotensiin-II retseptori blokaatorid (arb) ja diureetikumid, ATC-kood: C09DA04

Toimemehhanism

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva on angiotensiin II retseptori antagonistirbesartaani ja tiasiiddiureetikumi 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 elektrolüütide tasakaaluhäirete riskita (vt lõik 4.4 ja 4.5). Irbesartaan ei inhibeerirAKE (kininaas-II), mis genereerib angiotensiin II ja lammutab bradükiniini inaktiivseteks metaboliitideks. Irbesartaani toimimiseks ei ole vajalik metaboolne aktivatsioon.

Hüdroklorotiasiid on tiasiiddiureetikum. 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 ööpäevas 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 irbesartaan/hüdroklorotiasiid 150 mg/12,5 mg minimaalse ja maksimaalse vererõhulanguse suhe 100%. Vastuvõtu ajal mansettaparaadiga mõõdetud minimaalse ja maksimaalse vererõhulanguse suhe oli irbesartaan/hüdroklorotiasiid 150 mg/12,5 mg ja irbesartaan/hüdroklorotiasiid 300 mg/12,5 mg puhul vastavalt 68% ja 76%. Manustamisel üks kord ööpäevas 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 Zentiva'ga 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 irbesartaan/hüdroklorotiasiidilei 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 ööpäevas), on antihüpertensiivne toime mustanahalistele patsientidele lähedane mitte-mustanahalistega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Raske hüpertensiooni (defineeritud kui SeDBP $\geq$ 110 mmHg) esmases ravis hinnati irbesartaan/hüdroklorotiasiidiefektiivsust 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 $\geq$ 65-aastased ning vaid 2% olid $\geq$ 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 pööratustunne 2,8% ja 3,1% patsientidest.

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kahes suures juhuslikustatud, kontrollitud uuringus ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ebasoodsate tulemuste riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Mitte-melanoomne nahavähk

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi ja mitte-melanoomse nahavähi vahel. Üks uuring hõlmas populatsiooni, milles oli 71 533 basaalarakk-kartsinoomi juhtu ja 8 629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontroll-isikuga. Hüdroklorotiasiidi suure kasutatud koguannuse (kumulatiivne annus $\geq 50\,000$ mg) kohandatud šansside suhe basaalarakk-kartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% usaldusvahemik: 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi tekkeks oli 3,98 (95% usaldusvahemik: 3,68...4,31). Nii basaalarakk-kartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi tekke korral täheldati selget seost ravimi kumulatiivse annusega. Teises uuringus täheldati võimalikku seost huulevähi (lamerakk-kartsinoom) ja hüdroklorotiasiidiga kokkupuute vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati üldpopulatsiooni 63 067 kontroll-isikuga. Uuringus tuvastati kumulatiivsest annusest sõltuv seos hüdroklorotiasiidi ja huulevähi vahel kohandatud šansside suhtega 2,1 (95% usaldusvahemik: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel ($\sim 25\,000$ mg) šansside suhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega ($\sim 100\,000$ mg) šansside suhtega 7,7 (5,7...10,5; vt ka lõik 4.4).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani koosmanustamine ei mõjuta kummagi komponendi farmakokineetikat.

Imendumine

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

Jaotumine

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

Lineaarsus/mittelineaarsus

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 ööpäeva 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 (≥ 65 -aastastel) kui noorematel isikutel (18...40 aastastel). Lõplik poolväärtusaeg ei olnud märkimisväärselt muutunud. Eakatel ei ole vaja annust kohandada. Hüdroklorotiasiidi keskmine plasma poolväärtusaeg varieerub 5...15 tunnini.

Biotransformatsioon

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 (ligikaudu 6%). *In vitro* uuringud näitavad, et irbesartaan oksüdeeritakse peamiselt tsütokroom P450 isoensüümi CYP2C9, tühisel määral ka CYP3A4 poolt.

Eritumine

Irbesartaan ja selle metaboliidid erituvad nii sapi kui neerude kaudu. Nii peroraalsel kui ka intravenoossel ^{14}C irbesartaani manustamisel, on ligikaudu 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.

Neerukahjustus

Irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt neerukahjustusega või hemodialüüsitavatel patsientidel. Irbesartaan ei ole hemodialüüsiga organismist eemaldatav. Patsientidel kreatiniin kliirensiga < 20 ml/min, pikeneb hüdroklorotiasiidi poolväärtusaeg vereplasmas 21 tunnini.

Maksakahjustus

Irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt kerge kuni mõõduka maksatsirroosiga patsientidel. Raske maksapuudulikkusega patsientidega ei ole uuringuid läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Irbesartaan/hüdroklorotiasiid

Irbesartaan/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni potentsiaalset toksilisust hinnati rottidel ja makaakidel kuni 6 kuud väldanud uuringutes. Toksilisi ilminguid, mis võiksid omada tähendust inimesel ei täheldatud. Järgmisi muutusi, mida täheldati rottidel ja makaakidel, kellele manustati irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonis annustes 10/10 mg/kg ööpäevas ja 90/90 mg/kg ööpäevas, täheldati ka ühega neist kahest ravimist eraldi manustatuna 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 maolimaskesta nekroosikoldeid 6-kuulises toksilisuse uuringus irbesartaaniga annuses 90 mg/kg ööpäevas, hüdroklorotiasiidiga annuses 90 mg/kg ööpäevas ja irbesartaan/hüdroklorotiasiidiga 10/10 mg/kg ööpäevas. 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, sest 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 ebanormaalset süsteemset või sihtorganile toksilist toimet ilmnenu. Mittekliinilistes ohutusuuuringutes 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 uurea 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.

Isegi irbesartaani toksilisust tekitavad suukaudsed annused (50-650 mg/kg/ööpäevas) ei mõjutanud uuringutes isaste ja emaste rottide fertiilsust ning sigimisjõudlust, sealhulgas suremust suurima annuse korral. Ei täheldatud märkimisväärset mõju kollaskehade arvule, implantaadile või elusloodetele. Irbesartaan ei mõjutanud järglaste elulemust, arengut või reproduksiooni. Loomkatsed näitasid, et radioaktiivselt märgistatud irbesartaani võib leida rottide ja küülikute loodetes. Irbesartaan eritub imetavate rottide piima.

Loomkatsed irbesartaaniga näitasid roti lootel mööduvat toksilist toimet (neeruvaagna suurenenud kavitatsioon, hüdreoureeter 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

Mõnes katsemudelil leiti ebakindlaid tõendeid genotoksilisusest või kartsinogeensusest.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

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

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

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 on 14 tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.
Pakendis on 28 tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.
Pakendis on 56 tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.
Pakendis on 98 tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.
Pakendis on 56 x 1 tabletti PVC/PVDC/Alumiinium üheannuselises perforeeritud blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tšehhi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/377/001-005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. jaanuar 2007
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27. veebruar 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Teadaolevat toimet omav 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

Annustamine

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't võib võtta üks kord ööpäevas 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 Zentiva 150 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitud hüdroklorotiasiidi või 150 mg irbesartaaniga eraldi võetuna;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhu kontrollimiseks 300 mg irbesartaani või Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg ei ole piisav;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhu kontrollimiseks Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg ei ole piisav.

Suuremaid annused kui 300 mg irbesartaani/25 mg hüdroklorotiasiidi üks kord ööpäevas ei soovitata. Vajadusel võib Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't manustada koos mõne teise antihüpertensiivse ravimiga (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu ei soovitata Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't raske neerutalitluse häirega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidele. Neil patsientidel on lingudiureetikumid eelistatavad kui tiasiidid. Annuse korrigeerimine ei ole vajalik neerukahjustusega patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on ≥ 30 ml/min (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Maksakahjustus

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ei ole näidustatud raske maksakahjustusega patsientidele. Kahjustatud maksatalitlusega patsientidel tuleb tiasiide kasutada ettevaatusega. Kerge kuni mõõduka raskusega maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva annust kohandada. (vt lõik 4.3).

Eakad

Eakatel ei ole Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva annuse korrigeerimine vajalik.

Lapsed

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't ei soovitata kasutamiseks lastel ja noorukitel sest ohutus ja efektiivsus ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine 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.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpotensioon - hüpovoleemilised patsiendid

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't on hüpertensiivsetel patsientidel harva seostatud sümptomaatilise hüpotensiooniga, kui puuduvad teised hüpotensiooni riskifaktorid. Sümptomaatiline hüpotensioon võib tekkida vähenenud vedelikumahu ja/või naatriumisisaldusega patsientidel, mis on tingitud tugevast diureetikumravist, soola hulga piiramisest dieedis, kõhulahtisusest või oksendamisest. Sellised seisundid tuleb korrigeerida enne ravi alustamist Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva'ga.

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 Zentiva kasutamisel ei ole sellist reaktsiooni tõendatud, tuleks niisuguste seisundite võimalust arvestada.

Neerukahjustus ja neerutrantsplantatsioon

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva manustamisel neerutalitluse häirega patsientidele on soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi, kreatiniini ja kusihaappe sisaldust seerumis. Puuduvad

kliinilised kogemused Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kasutamisest hiljuti siirdatud neeruga patsientidel. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min; vt lõik 4.3). Kahjustunud neerutalitlusega patsientidel võib esineda tiasiiddiureetikumidega seotud asoteemiat. Annust ei ole vaja kohandada neerutalitluse häirega patsientidel kreatiniini kliirensiga ≥ 30 ml/min. Kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirensiga ≥ 30 ml/min, kuid < 60 ml/min) tuleb seda fikseeritud annusega ravimikombinatsiooni kasutada ettevaatusega.

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Maksakahjustus

Kahjustunud maksatalitlusega või progresseeruva maksahaigusega patsientidel peab tiasiide kasutama ettevaatlikult, sest väiksemadki muutused vedeliku ja elektrolüütide tasakaalus võivad põhjustada maksakoomat. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva kasutamine soovitatav.

Ainevahetus ja endokriinsed toimed

Tiasiidravi võib häirida glükoositaluvust. Tiasiidravi käigus võib latentne diabeet manifesteeruda. Irbesartaan võib põhjustada hüpoglükeemiat, eriti suhkurtõvega patsientidel. Patsientidel, keda ravitakse insuliiniga või teiste diabeedi raviks kasutatavate ainete, tuleb kaaluda vere glükoosisisalduse asjakohast jälgimist; näidustuste ilmnemisel võib vajalik olla insuliini või teiste diabeedi raviks kasutatavateainete annuse kohandamine (vt lõik 4.5).

Tiasiidraviga on seostatud kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõusu, kuigi 12,5 mg annusega, mis sisaldub Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva's, 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, lihasväsimus, hüpotensioon, oliguuria, tahhükardia, seedetraktihäired nagu iiveldus või oksendamine.

Ehkki tiasiiddiureetikumide 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 Zentiva's 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 Zentiva'ga 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 kerget tõusu seerumis ilma teadaoleva kaltsiumiainevahetuse häireta. Väljendunud hüperkaltseemia 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 Zentiva 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 (vt lõik 4.5). 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.

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on esinenud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

Tiasiiddiureetikumide 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 kohe lõpetada ning vajadusel alustada asjakohase alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Silma soonkesta efusioon, äge müoopia ja sekundaarne äge suletudnurga glaukoom

Sulfoonamiidi või sulfoonamiidi derivaadi rühma kuuluvad ravimid võivad põhjustada isikupärase reaktsiooni, mille tulemuseks on silma soonkesta efusioon koos nägemisvälja defektiga, mööduv lühinägevus ja äge suletudnurga glaukoom. Kuigi ka hüdroklorotiasiid on sulfoonamiid, on hüdroklorotiasiidiga seoses teatatud vaid üksikutest ägeda suletudnurga glaukoomi juhtudest.

Sümptomiteks on äge nägemisteravuse langus või valu silmades ning tavaliselt tekib see tundide kuni nädalate jooksul alates ravi alustamisest. Ravimata äge suletudnurga glaukoom võib põhjustada nägemise püsiva kaotuse. Esmaseks meetmeks on ravimi kasutamise lõpetamine võimalikult kiiresti. Kohene arstiabi või kirurgiline ravi võib vajalikuks osutuda, kui silmasisene rõhk püsib. Ägeda suletudnurga glaukoomi riskifaktoriks võib olla varasem sulfoonamiidide või penitsilliini allergia (vt lõik 4.8).

Mitte-melanoomne nahavähk

Taani Riikliku Vähiregistri põhjal on kahes epidemioloogilises uuringus täheldatud mitte-melanoomse nahavähi (basaalrakk-kartsinoomi ja lamerakk-kartsinoomi) riski tõusu seoses hüdroklorotiasiidi kumulatiivse süsteemse saadavuse suurenemisega.

Mitte-melanoomse nahavähi tekkemehhanismiks võib olla hüdroklorotiasiidi fotosensibiliseeriv toime. Hüdroklorotiasiidiga ravitavaid patsiente peab teavitama mitte-melanoomse nahavähi tekke riskist ning juhendama, et nad regulaarselt kontrolliksid oma nahka igasuguste uute kahjustuste suhtes ning teavitaksid kohe kahtlaste nahakahjustuste tekkest. Nahavähi riski minimeerimiseks peab patsientidele soovitama kaitsemeetmeid, nt päiksevalguse ja ultraviolettkiirguse vältimist ning vajadusel asjakohaste kaitsevahendite kasutamist. Kahtlasi nahakahjustusi peab kohe uurima, k.a biopsiamaterjali histoloogiline uuring. Mitte-melanoomset nahavähki eelnevalt põdenud patsientidel peab uuesti kaaluma hüdroklorotiasiidi kasutamise asjakohasust (vt ka lõik 4.8).

Äge respiratoorne toksilisus

Hüdroklorotiasiidi võtmise järgselt on väga harva teatatud ägeda respiratoorse toksilisuse, sealhulgas ägeda respiratoorse distressi sündroomi rasketest juhtudest. Kopsuturse tekib tavaliselt mõne minuti kuni mõne tunni jooksul pärast hüdroklorotiasiidi võtmist. Alguses on sümptomiteks düspnoe, palavik, kopsufunktsiooni halvenemine ja hüpotensioon. Kui kahtlustatakse ägeda respiratoorse distressi sündroomi diagnoosi, tuleb Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ära jätta ja määrata asjakohane ravi. Hüdroklorotiasiidi ei tohi manustada patsientidele, kellel on pärast hüdroklorotiasiidi võtmist tekkinud ägeda respiratoorse distressi sündroom.

Soole angioödeem

Angiotensiin II retseptori antagonistidega, sealhulgas irbesartaan, ravitud patsientidel on teatatud soole angioödeemist (vt lõik 4.8). Nendel patsientidel esines kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Sümptomid kadusid pärast angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamise lõpetamist. Kui diagnoositakse soole angioödeem, tuleb irbesartaani kasutamine lõpetada ja alustada asjakohast jälgimist, kuni sümptomid on täielikult taandunud.

Abiained

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada. Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teised antihüpertensiivsed ravimid

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 beetablokaatorid. 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).

Aliskireeni sisaldavad ravimid või AKE-inhibiitorid

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1)

Liitium

Liitiumi ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kooskasutamisel on teatatud liitiumi seerumikontsentratsiooni ja toksilisuse pöörduvast suurenemisest. Sarnast toimet irbesartaaniga on siiani kirjeldatud väga harva. Enamgi, liitiumi renaalne kliirens väheneb tiasiidide kasutamisel, seega võib Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kasutamisel liitiumi toksilisuse risk suurened. Seetõttu

on liitiumi ja Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva koosmanustamisel ravimitega, mille toimet mõjutavad kaaliumitaseme häired (nt digitaalsed 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 neerutalitluse halvenemise riski suurenemist, sealhulgas võimalikku ägedat neerupuudulikkust ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemist eeskätt eelnevalt nõrgenenud neerutalitlusega patsientidel. Eriti eakatel nõuab kombinatsiooni manustamine ettevaatust. Patsient peab olema eelnevalt adekvaatselt hüdreeritud ja tuleks kaaluda neerutalitluse jälgimist kaasneva ravi alustamisel ning perioodiliselt pärast seda.

Repagliniid

Irbesartaan võib pärssida OATP1B1. Kliinilises uuringus teatati, et irbesartaani manustamine 1 tund enne repagliniidi (OATP1B1 substraat) suurendas repagliniidi maksimaalset kontsentratsiooni vereplasmas (C_{max}) ja süsteemset saadavust (AUC) vastavalt 1,8 ja 1,3 korda. Teises uuringus ei teatatud nende kahe ravimi koosmanustamisel olulistest farmakokineetilistest koostoimetest. Seetõttu võib olla vajalik suhkurtõve ravimi repagliniidi annuse kohandamine (vt lõik 4.4).

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 ilmnenud 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 tiasiiddiureetikumidega.

Alkohol

Ortostaatiline hüpotensioon võib tugevneda.

Antidiabeetilised ravimid (suukaudsed ja insuliin)

Võib osutada vajalikuks antidiabeetilise ravimi annuse korrigeerimine (vt lõik 4.4).

Kolestüramiin ja kolestipool vaigud

Anioonsete ioonvahetusvaikude juuresolekul hüdroklorotiasiidi imendumine häirub. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tuleb võtta vähemalt üks tund enne või neli tundi pärast neid ravimeid.

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 tiasiiddiureetikumi 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 skeletilihasrelaksantide 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 tiasiiddiureetikumidega võib suurendada ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust allopurinoolile.

Kaltsiumisoolad

Tiasiiddiureetikumid võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse tõusu ekskretsiooni vähendamise kaudu. Kui kaltsiumilisandeid või kaltsiumisäästvaid ravimeid (nt ravi vitamiiniga D) on vajalik määrata, võib vajalikuks osutuda kaltsiumi seerumitaseme jälgimine ja kaltsiumi annuse kohandamine.

Karbamasepiin

Karbamasepiini ja hüdroklorotiasiidi samaaegset kasutamist on seostatud sümptomaatilise hüponatreemia riskiga. Nende samaaegsel kasutamisel tuleb jälgida elektrolüütide taset. Võimalusel tuleks kasutada mõne teise rühma diureetikumi.

Muud koostoimed

Tiasiidid võivad tugevdada beetablokaatorite 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 tsüklofosfaamid, metotreksaat) eliminatsiooni neerude kaudu ja suurendada nende müelosupressiivset toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA)

AIIRA ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). AIIRA kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 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 kohe lõpetada ning vajadusel alustada muu asjakohase raviga.

Ravi AIIRA'ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimesel teadaolevalt fetotoksilisust (neerutalitluse 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 neerutalitlust ja koljut.

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

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi kasutamisega raseduse ajal on kogemused piiratud, eriti esimese trimestri kohta. Loomkatsed ei ole piisavad. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri. Tulenevalt hüdroklorotiasiidi farmakoloogilisest toimemehhanismist võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril häirida loote-platsenta perfusiooni ning põhjustada loote ja vastsündinu ikterust, elektrolüütide tasakaalu häireid ja trombotsütopeeniat.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada gestatsioonitursete, rasedusaegse hüpertensiooni ega preeklampsia raviks vähenenud plasmamahu ja platsenta hüpoperfusiooni riski tõttu, ilma et see avaldaks haiguse kulule soodsat mõju.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada essentsiaalse hüpertensiooni raviks rasedatel, välja arvatud harvadel juhtudel, kui ei saa kasutada mingit muud ravi.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sisaldab hüdroklorotiasiidi, mistõttu ei ole selle kasutamine raseduse esimese trimestri ajal soovitatav. Juba raseduse planeerimise ajal tuleb ravi vahetada välja sobiva vastu.

Imetamine

Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA)

Kuivõrd andmeid Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kasutamisest imetamise ajal ei ole, ei ole soovitatav Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't siis kasutada ning eelistada tuleks ravimit, mille ohutusprofiil lubab kasutamist imetamise ajal, eriti kui rinnapiimaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

Ei ole teada, kas irbesartaan või tema metaboliidid erituvad rinnapiima.

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed rottidel on näidanud, et irbesartaan või tema metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3).

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid eritub väikestes kogustes inimese rinnapiima. Tiasiidid põhjustavad suurtes annustes tugevat diureesi ning võivad pärssida rinnapiima tootmist. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kasutamine rinnapiimaga toitmise ajal ei ole soovitatav. Kui Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't kasutatakse imetamisperioodil, peab ravimi annus olema võimalikult väike.

Fertiilsus

Irbesartaan ei mõjutanud ravimit saanud rottide fertiilsust ning nende järglasi ravimi kasutamisel annustes, mis põhjustas esmaseid toksilisuse nähte (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Farmakodünaamiliste omaduste põhjal ei mõjuta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Autojuhtimisel või masinate käsitlemisel tuleb arvesse võtta, et hüpertensiooni ravi ajal võivad aegajalt tekkida pööratustunne või väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon

Platseebokontrolliga uuringutes irbesartaani/hüdroklorotiasiidi erinevate annustega (vahemik: 37,5 mg/6,25 mg kuni 300 mg/25 mg) ravi saanud 898 hüpertensiivsest patsiendist esines kõrvaltoimeid 29,5% patsientidest. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid pööratustunne (5,6%), väsimus (4,9%), iiveldus/oksendamine (1,8%) ja urineerimishäired (1,4%). Lisaks sellele täheldati kliinilistes uuringutes vere urea lämmastiku (BUN; 2,3%), kreatiinkinaasi (1,7%) ja kreatiniini (1,1%) sisalduse suurenemist.

Spontaanselt teatatud või platseebo-kontrolliga uuringutes esinenud 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 ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: Platseebo-kontrolliga uuringutest ning spontaanselt teatatud kõrvaltoimed

Uuringud:	Sage:	uurea (BUN), kreatiniini ja kreatiinkinaasi tõus
	Aeg-ajalt:	seerumi kaaliumi- ja naatriumisalduse langus
Südame häired:	Aeg-ajalt:	minestus, hüpotensioon, tahhükardia, tursed
Närvisüsteemi häired:	Sage:	pööratustunne
	Aeg-ajalt:	ortostaatiline pööratustunne
	Teadmata:	peavalu
Kõrva ja labürindi kahjustused:	Teadmata:	tinnitus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:	Teadmata:	köha
Seedetrakti häired:	Sage:	iiveldus/oksendamine
	Aeg-ajalt:	kõhulahtisus
	Teadmata:	düspepsia, düsgeusia
Neerude ja kuseteede häired:	Sage:	urineerimishäired
	Teadmata:	neerutalitluse kahjustus, sealhulgas neerupuudulikkus üksikutele riskirühma patsientidel (vt lõik 4.4)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:	Aeg-ajalt:	jäsemete turse
	Teadmata:	artralgia, müalgia
Ainevahetus- ja toitumishäired:	Teadmata:	hüperkaleemia
Vaskulaarsed häired:	Aeg-ajalt:	naha punetus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:	Sage:	väsimus
Immuunsüsteemi häired:	Teadmata:	ülitundlikkusreaktsioonid nagu angioödem, lööve, urtikaaria
Maksa ja sapiteede häired:	Aeg-ajalt:	ikterus
	Teadmata:	hepatiit, muutused maksafunktsiooni näitajates
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:	Aeg-ajalt:	seksuaaldüsfunktsioon, libiido muutused

Lisainformatsioon üksikkomponentide kohta

Lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele kombineeritud ravimi kohta on kõrvaltoimeid eelnevalt teatatud kummagi üksikkomponendi kohta, mis võivad olla ka Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva potentsiaalseteks kõrvaltoimeteks. Tabelites 2 ja 3 on toodud Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva komponentide kohta teatatud kõrvaltoimed.

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

Vere ja lümfisüsteemi häired:	Teadmata:	aneemia, trombotsütopeenia
Seedetrakti häired	Harv	soole angioödem
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:	Aeg-ajalt:	valu rindkeres
Immuunsüsteemi häired	Teadmata	anafülaktiline reaktsioon, k.a anafülaktiline šokk
Ainevahetus- ja toitumishäired:	Teadmata:	hüpoglükeemia

Tabel 3: Kõrvaltoimed, mis on teatatud vaid **hüdroklorotiasiidi** kasutamisel

Uuringud:	Teadmata:	elektrolüütide tasakaaluhäired (sh. hüpokaleemia ja hüponatreemia, vt lõik 4.4), hüperurikeemia, glükosuuria, hüperglükeemia, kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõus
Südame häired:	Teadmata:	südame arütmia

Tabel 3: Kõrvaltoimed, mis on teatatud vaid hüdroklorotiasiidi kasutamisel

<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 pööratustunne, rahutus
<i>Silma kahjustused:</i>	Teadmata:	mööduv hägusnägemine, ksantopsia, äge müopia ja sekundaarne äge suletudnurga glaukoom, silma soonkesta efusioon
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	Väga harv	ägeda respiratoorse distressi sündroom (vt lõik 4.4)
	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, neerutalitluse 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>Lihaste, luustiku 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
<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)</i>	Teadmata:	mitte-melanoomne nahavähk (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom)

Mitte-melanoomne nahavähk

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi ja mitte-melanoomse nahavähi vahel (vt ka lõigud 4.4 ja 5.1).

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 hemodialüüsiv. Hüdroklorotiasiidi eritumise määr hemodialüüsiga ei ole teada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin-II retseptori blokaatorid (arb) ja diureetikumid, ATC-kood: C09DA04

Toimemehhanism

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva on angiotensiin II retseptori antagonistirbesartaani ja tiasiiddiureetikumi 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 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 tiasiiddiureetikum. 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 ööpäevas 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 irbesartaan/hüdroklorotiasiid 150 mg/12,5 mg minimaalse ja maksimaalse vererõhulanguse suhe 100%. Vastuvõtu ajal mansettaparaadiga mõõdetud minimaalse ja maksimaalse vererõhulanguse suhe oli irbesartaan/hüdroklorotiasiid 150 mg/12,5 mg ja irbesartaan/hüdroklorotiasiid 300 mg/12,5 mg puhul vastavalt 68% ja 76%. Manustamisel üks kord ööpäevas 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 Zentiva'ga 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 irbesartaan/hüdroklorotiasiidile 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 ööpäevas), on antihüpertensiivne toime mustanahalistele patsientidele lähedane mitte-mustanahalistega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Raske hüpertensiooni (defineeritud kui SeDBP $\geq$ 110 mmHg) esmases ravis hinnati irbesartaan/hüdroklorotiasiidi 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 $\geq$ 65-aastased ning vaid 2% olid $\geq$ 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 pööritustunne 2,8% ja 3,1% patsientidest.

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kahes suures juhuslikustatud, kontrollitud uuringus ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ebasoodsate tulemuste riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Mitte-melanoomne nahavähk

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi ja mitte-melanoomse nahavähi vahel. Üks uuring hõlmas populatsiooni, milles oli 71 533 basaalarakk-kartsinoomi juhtu ja 8 629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontroll-isikuga. Hüdroklorotiasiidi suure kasutatud koguannuse (kumulatiivne annus $\geq 50\,000$ mg) kohandatud šansside suhe basaalarakk-kartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% usaldusvahemik: 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi tekkeks oli 3,98 (95% usaldusvahemik: 3,68...4,31). Nii basaalarakk-kartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi tekke korral täheldati selget seost ravimi kumulatiivse annusega. Teises uuringus täheldati võimalikku seost huulevähi (lamerakk-kartsinoom) ja hüdroklorotiasiidiga kokkupuute vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati üldpopulatsiooni 63 067 kontroll-isikuga. Uuringus tuvastati kumulatiivsest annusest sõltuv seos hüdroklorotiasiidi ja huulevähi vahel kohandatud šansside suhtega 2,1 (95% usaldusvahemik: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel (~25 000 mg) šansside suhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega (~100 000 mg) šansside suhtega 7,7 (5,7...10,5; vt ka lõik 4.4).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani koosmanustamine ei mõjuta kummagi komponendi farmakokineetikat.

Imendumine

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

Jaotumine

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

Lineaarsus/mittelineaarsus

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 ööpäeva 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 (≥ 65 -aastastel) kui noorematel isikutel (18...40 aastastel). Lõplik poolväärtusaeg ei olnud märkimisväärselt muutunud. Eakatel ei ole vaja annust kohandada. Hüdroklorotiasiidi keskmine plasma poolväärtusaeg varieerub 5...15 tunnini.

Biotransformatsioon

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 (ligikaudu 6%). *In vitro* uuringud näitavad, et irbesartaan oksüdeeritakse peamiselt tsütokroom P450 isoensüümi CYP2C9, tühisel määral ka CYP3A4 poolt.

Eritumine

Irbesartaan ja selle metaboliidid erituvad nii sapi kui neerude kaudu. Nii peroraalsel kui ka intravenoossel ^{14}C irbesartaani manustamisel, on ligikaudu 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.

Neerukahjustus

Irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt neerukahjustusega või hemodialüüsitavatel patsientidel. Irbesartaan ei ole hemodialüüsiga organismist eemaldatav. Patsientidel kreatiniinikliirensiga < 20 ml/min, pikeneb hüdroklorotiasiidi poolväärtusaeg vereplasmas 21 tunnini.

Maksakahjustus

Irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt kerge kuni mõõduka 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 inimesel ei täheldatud. Järgmisi muutusi, mida täheldati rottidel ja makaakidel, kellele manustati irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonis annustes 10/10 mg/kg ööpäevas ja 90/90 mg/kg ööpäevas, täheldati ka ühega neist kahest ravimist eraldi manustatuna ja/või tekkisid need sekundaarselt vererõhulangusele (märkimisväärsed toksikoloogilisi koostoimeid ei täheldatud):

- neerude muutused, mida iseloomustab urea ja kreatiniini seerumikontsentratsiooni kerge tõus ja jukstaglomerulaaraparaadi hüperplasia/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 maolimaskesta nekroosikoldeid 6-kuulises toksilisuse uuringus irbesartaaniga annuses 90 mg/kg ööpäevas, hüdroklorotiasiidiga annuses 90 mg/kg ööpäevas ja irbesartaan/hüdroklorotiasiidiga 10/10 mg/kg ööpäevas. 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, sest 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 ebanormaalset süsteemset või sihtorganile toksilist toimet ilmnenu. Mittekliinilistes ohutusuuuringutes 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.

Isegi irbesartaani toksilisust tekitavad suukaudsed annused (50-650 mg/kg/ööpäevas) ei mõjutanud uuringutes isaste ja emaste rottide fertiilsust ning sigimisjõudlust, sealhulgas suremust suurima annuse korral. Ei täheldatud märkimisväärset mõju kollaskehade arvule, implantaadile või elusloodetele. Irbesartaan ei mõjutanud järglaste elulemust, arengut või reproduksiooni. Loomkatsed näitasid, et radioaktiivselt märgistatud irbesartaani võib leida rottide ja küülikute loodetes. Irbesartaan eritub imetavate rottide piima.

Loomkatsed irbesartaaniga näitasid roti lootel mööduvat toksilist toimet (neeruvaagna suurenenud kavitatsioon, hüdroureeter 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

Mõnes katsemudelil leiti ebakindlaid tõendeid genotoksilisusest või kartsinogeensusest.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

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

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

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 on 14 tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.
Pakendis on 28 tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.
Pakendis on 56 tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.
Pakendis on 98 tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.
Pakendis on 56 x 1 tabletti PVC/PVDC/Alumiinium üheannuselises perforeeritud blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tšehhi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/377/006-010

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. jaanuar 2007
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27. veebruar 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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.

Teadaolevat toimet omav 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

Annustamine

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't võib võtta üks kord ööpäevas 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 Zentiva 150 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitud hüdroklorotiasiidi või 150 mg irbesartaaniga eraldi võetuna;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhu kontrollimiseks 300 mg irbesartaani või Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg ei ole piisav;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhu kontrollimiseks Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg ei ole piisav.

Suuremaid annused kui 300 mg irbesartaani/25 mg hüdroklorotiasiidi üks kord ööpäevas ei soovitata. Vajadusel võib Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't manustada koos mõne teise antihüpertensiivse ravimiga (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu ei soovitata Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't raske neerutalitluse häirega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidele. Neil patsientidel on lingudiureetikumid eelistatamad kui tiasiidid. Annuse korrigeerimine ei ole vajalik neerukahjustusega patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on ≥ 30 ml/min (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Maksakahjustus

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ei ole näidustatud raske maksakahjustusega patsientidele. Kahjustatud maksatalitlusega patsientidel tuleb tiasiide kasutada ettevaatusega. Kerge kuni mõõduka raskusega maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva annust kohandada. (vt lõik 4.3).

Eakad

Eakatel ei ole Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva annuse korrigeerimine vajalik.

Lapsed

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't ei soovitata kasutamiseks lastel ja noorukitel sest ohutus ja efektiivsus ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine 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.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpotensioon - hüpovoleemilised patsiendid

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't on hüpertensiivsetel patsientidel harva seostatud sümptomaatilise hüpotensiooniga, kui puuduvad teised hüpotensiooni riskifaktorid. Sümptomaatiline hüpotensioon võib tekkida vähenenud vedelikumahu ja/või naatriumisisaldusega patsientidel, mis on tingitud tugevast diureetikumravist, soola hulga piiramisest dieedis, kõhulahtisusest või oksendamisest. Sellised seisundid tuleb korrigeerida enne ravi alustamist Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva'ga.

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 Zentiva kasutamisel ei ole sellist reaktsiooni tõendatud, tuleks niisuguste seisundite võimalust arvestada.

Neerukahjustus ja neerutrantsplantatsioon

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva manustamisel neerutalitluse häirega patsientidele on soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi, kreatiniini ja kusihahe sisaldust seerumis. Puuduvad

kliinilised kogemused Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kasutamisest hiljuti siirdatud neeruga patsientidel. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min; vt lõik 4.3). Kahjustunud neerutalitlusega patsientidel võib esineda tiasiiddiureetikumidega seotud asoteemiat. Annust ei ole vaja kohandada neerutalitluse häirega patsientidel kreatiniini kliirensiga ≥ 30 ml/min. Kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirensiga ≥ 30 ml/min, kuid < 60 ml/min) tuleb seda fikseeritud annusega ravimikombinatsiooni kasutada ettevaatusega.

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Maksakahjustus

Kahjustunud maksatalitlusega või progresseeruva maksahaigusega patsientidel peab tiasiide kasutama ettevaatlikult, sest väiksemadki muutused vedeliku ja elektrolüütide tasakaalus võivad põhjustada maksakoomat. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva kasutamine soovitatav.

Ainevahetus ja endokriinsed toimed

Tiasiidravi võib häirida glükoositaluvust. Tiasiidravi käigus võib latentne diabeet manifesteeruda. Irbesartaan võib põhjustada hüpoglükeemiat, eriti suhkurtõvega patsientidel. Patsientidel, keda ravitakse insuliiniga või teiste diabeedi raviks kasutatavate ainete, tuleb kaaluda vere glükoosisisalduse asjakohast jälgimist; näidustuste ilmnemisel võib vajalik olla insuliini või teiste diabeedi raviks kasutatavateainete annuse kohandamine (vt lõik 4.5).

Tiasiidraviga on seostatud kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõusu, kuigi 12,5 mg annusega, mis sisaldub Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva's, 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, lihasväsimus, hüpotensioon, oliguuria, tahhükardia, seedetraktihäired nagu iiveldus või oksendamine.

Ehkki tiasiiddiureetikumide 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 Zentiva's 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 Zentiva'ga 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 kerget tõusu seerumis ilma teadaoleva kaltsiumiainevahetuse häireta. Väljendunud hüperkaltsseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi indikaatoriks. Tiasiidide manustamine tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uurimist.

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

Liitium

Liitiumi ja Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 (vt lõik 4.5). 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.

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on esinenud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

Tiasiiddiureetikumide 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 kohe lõpetada ning vajadusel alustada asjakohase alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Silma soonkesta efusioon, äge müoopia ja sekundaarne äge suletudnurga glaukoom

Sulfoonamiidi või sulfoonamiidi derivaadi rühma kuuluvad ravimid võivad põhjustada isikupärase reaktsiooni, mille tulemuseks on silma soonkesta efusioon koos nägemisvälja defektiga, mööduv lühinägevus ja äge suletudnurga glaukoom. Kuigi ka hüdroklorotiasiid on sulfoonamiid, on hüdroklorotiasiidiga seoses teatatud vaid üksikutest ägeda suletudnurga glaukoomi juhtudest.

Sümptomiteks on äge nägemisteravuse langus või valu silmades ning tavaliselt tekib see tundide kuni nädalate jooksul alates ravi alustamisest. Ravimata äge suletudnurga glaukoom võib põhjustada nägemise püsiva kaotuse. Esmaseks meetmeks on ravimi kasutamise lõpetamine võimalikult kiiresti. Kohene arstiabi või kirurgiline ravi võib vajalikuks osutuda, kui silmasisene rõhk püsib. Ägeda suletudnurga glaukoomi riskifaktoriks võib olla varasem sulfoonamiidide või penitsilliini allergia (vt lõik 4.8).

Mitte-melanoomne nahavähk

Taani Riikliku Vähiregistri põhjal on kahes epidemioloogilises uuringus täheldatud mitte-melanoomse nahavähi (basaalrakk-kartsinoomi ja lamerakk-kartsinoomi) riski tõusu seoses hüdroklorotiasiidi kumulatiivse süsteemse saadavuse suurenemisega.

Mitte-melanoomse nahavähi tekkemehhanismiks võib olla hüdroklorotiasiidi fotosensibiliseeriv toime. Hüdroklorotiasiidiga ravitavaid patsiente peab teavitama mitte-melanoomse nahavähi tekke riskist ning juhendama, et nad regulaarselt kontrolliksid oma nahka igasuguste uute kahjustuste suhtes ning teavitaksid kohe kahtlaste nahakahjustuste tekkest. Nahavähi riski minimeerimiseks peab patsientidele soovitama kaitsemeetmeid, nt päiksevalguse ja ultraviolettkiirguse vältimist ning vajadusel asjakohaste kaitsevahendite kasutamist. Kahtlasi nahakahjustusi peab kohe uurima, k.a biopsiamaterjali histoloogiline uuring. Mitte-melanoomset nahavähki eelnevalt põdenud patsientidel peab uuesti kaaluma hüdroklorotiasiidi kasutamise asjakohasust (vt ka lõik 4.8).

Äge respiratoorne toksilisus

Hüdroklorotiasiidi võtmise järgselt on väga harva teatatud ägeda respiratoorse toksilisuse, sealhulgas ägeda respiratoorse distressi sündroomi rasketest juhtudest. Kopsuturse tekib tavaliselt mõne minuti kuni mõne tunni jooksul pärast hüdroklorotiasiidi võtmist. Alguses on sümptomiteks düspnoe, palavik, kopsufunktsiooni halvenemine ja hüpotensioon. Kui kahtlustatakse ägeda respiratoorse distressi sündroomi diagnoosi, tuleb X ära jätta ja määrata asjakohane ravi. Hüdroklorotiasiidi ei tohi manustada patsientidele, kellel on pärast hüdroklorotiasiidi võtmist tekkinud ägeda respiratoorse distressi sündroom.

Soole angioödeem

Angiotensiin II retseptori antagonistidega, sealhulgas irbesartaan, ravitud patsientidel on teatatud soole angioödeemist (vt lõik 4.8). Nendel patsientidel esines kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Sümptomid kadusid pärast angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamise lõpetamist. Kui diagnoositakse soole angioödeem, tuleb irbesartaani kasutamine lõpetada ja alustada asjakohast jälgimist, kuni sümptomid on täielikult taandunud.

Abiained

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada. Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teised antihüpertensiivsed ravimid

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 beetablokaatorid. 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).

Aliskireeni sisaldavad ravimid või AKE-inhibiitorid

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1)

Liitium

Liitiumi ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kooskasutamisel on teatatud liitiumi seerumikontsentratsiooni ja toksilisuse pöörduvast suurenemisest. Sarnast toimet irbesartaaniga on siiani kirjeldatud väga harva. Enamgi, liitiumi renaalne kliirens väheneb tiasiidide kasutamisel, seega võib Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kasutamisel liitiumi toksilisuse risk suurened. Seetõttu

on liitiumi ja Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva 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 neerutalitluse halvenemise riski suurenemist, sealhulgas võimalikku ägedat neerupuudulikkust ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemist eeskätt eelnevalt nõrgenenud neerutalitlusega patsientidel. Eriti eakatel nõuab kombinatsiooni manustamine ettevaatust. Patsient peab olema eelnevalt adekvaatselt hüdreeritud ja tuleks kaaluda neerutalitluse jälgimist kaasneva ravi alustamisel ning perioodiliselt pärast seda.

Repagliniid

Irbesartaan võib pärssida OATP1B1. Kliinilises uuringus teatati, et irbesartaani manustamine 1 tund enne repagliniidi (OATP1B1 substraat) suurendas repagliniidi maksimaalset kontsentratsiooni vereplasmas (C_{max}) ja süsteemset saadavust (AUC) vastavalt 1,8 ja 1,3 korda. Teises uuringus ei teatatud nende kahe ravimi koosmanustamisel olulistest farmakokineetilistest koostoimetest. Seetõttu võib olla vajalik suhkurtõve ravimi repagliniidi annuse kohandamine (vt lõik 4.4).

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 ilmnenud 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 tiasiiddiureetikumidega.

Alkohol

Ortostaatiline hüpotensioon võib tugevneda.

Antidiabeetilised ravimid (suukaudsed ja insuliin)

Võib osutada vajalikuks antidiabeetilise ravimi annuse korrigeerimine (vt lõik 4.4).

Kolestüramiin ja kolestipool vaigud

Anioonsete ioonvahetusvaikude juuresolekul hüdroklorotiasiidi imendumine häirub. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tuleb võtta vähemalt üks tund enne või neli tundi pärast neid ravimeid.

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 tiasiiddiureetikumi 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 skeletilihasrelaksantide 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 tiasiiddiureetikumidega võib suurendada ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust allopurinoolile.

Kaltsiumisoolad

Tiasiiddiureetikumid võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse tõusu ekskretsiooni vähendamise kaudu. Kui kaltsiumilisandeid või kaltsiumisäästvaid ravimeid (nt ravi vitamiiniga D) on vajalik määrata, võib vajalikuks osutuda kaltsiumi seerumitaseme jälgimine ja kaltsiumi annuse kohandamine.

Karbamasepiin

Karbamasepiini ja hüdroklorotiasiidi samaaegset kasutamist on seostatud sümptomaatilise hüponatreemia riskiga. Nende samaaegsel kasutamisel tuleb jälgida elektrolüütide taset. Võimalusel tuleks kasutada mõne teise rühma diureetikumi.

Muud koostoimed

Tiasiidid võivad tugevdada beetablokaatorite 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 tsüklofosfaamid, metotreksaat) eliminatsiooni neerude kaudu ja suurendada nende müelosupressiivset toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA)

AIIRA ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). AIIRA kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 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 kohe lõpetada ning vajadusel alustada muu asjakohase raviga.

Ravi AIIRA'ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimesel teadaolevalt fetotoksilisust (neerutalitluse 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 neerutalitlust ja koljut.

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

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi kasutamisega raseduse ajal on kogemused piiratud, eriti esimese trimestri kohta. Loomkatsed ei ole piisavad. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri. Tulenevalt hüdroklorotiasiidi farmakoloogilisest toimemehhanismist võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril häirida loote-platsenta perfusiooni ning põhjustada loote ja vastsündinu ikterust, elektrolüütide tasakaalu häireid ja trombotsütopeeniat.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada gestatsioonitursete, rasedusaegse hüpertensiooni ega preeklampsia raviks vähenenud plasmamahu ja platsenta hüpoperfusiooni riski tõttu, ilma et see avaldaks haiguse kulule soodsat mõju.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada essentsiaalse hüpertensiooni raviks rasedatel, välja arvatud harvadel juhtudel, kui ei saa kasutada mingit muud ravi.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sisaldab hüdroklorotiasiidi, mistõttu ei ole selle kasutamine raseduse esimese trimestri ajal soovitatav. Juba raseduse planeerimise ajal tuleb ravi vahetada välja sobiva vastu.

Imetamine

Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA)

Kuivõrd andmeid Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kasutamisest imetamise ajal ei ole, ei ole soovitatav Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't siis kasutada ning eelistada tuleks ravimit, mille ohutusprofiil lubab kasutamist imetamise ajal, eriti kui rinnapiimaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

Ei ole teada, kas irbesartaan või tema metaboliidid erituvad rinnapiima.

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed rottidel on näidanud, et irbesartaan või tema metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3).

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid eritub väikestes kogustes inimese rinnapiima. Tiasiidid põhjustavad suurtes annustes tugevat diureesi ning võivad pärssida rinnapiima tootmist. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kasutamine rinnapiimaga toitmise ajal ei ole soovitatav. Kui Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't kasutatakse imetamisperioodil, peab ravimi annus olema võimalikult väike.

Fertiilsus

Irbesartaan ei mõjutanud ravimit saanud rottide fertiilsust ning nende järglasi ravimi kasutamisel annustes, mis põhjustas esmaseid toksilisuse nähte (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Farmakodünaamiliste omaduste põhjal ei mõjuta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Autojuhtimisel või masinate käsitlemisel tuleb arvesse võtta, et hüpertensiooni ravi ajal võivad aegajalt tekkida pööratustunne või väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon

Platseebokontrolliga uuringutes irbesartaani/hüdroklorotiasiidi erinevate annustega (vahemik: 37,5 mg/6,25 mg kuni 300 mg/25 mg) ravi saanud 898 hüpertensiivsest patsiendist esines kõrvaltoimeid 29,5% patsientidest. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid pööratustunne (5,6%), väsimus (4,9%), iiveldus/oksendamine (1,8%) ja urineerimishäired (1,4%). Lisaks sellele täheldati kliinilistes uuringutes vere urea lämmastiku (BUN; 2,3%), kreatiinkinaasi (1,7%) ja kreatiniini (1,1%) sisalduse suurenemist.

Spontaanselt teatatud või platseebo-kontrolliga uuringutes esinenud 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 ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: Platseebo-kontrolliga uuringutest ning spontaanselt teatatud kõrvaltoimed

Uuringud:	Sage:	uurea (BUN), kreatiniini ja kreatiinkinaasi tõus
	Aeg-ajalt:	seerumi kaaliumi- ja naatriumisalduse langus
Südame häired:	Aeg-ajalt:	minestus, hüpotensioon, tahhükardia, tursed
Närvisüsteemi häired:	Sage:	pööratustunne
	Aeg-ajalt:	ortostaatiline pööratustunne
	Teadmata:	peavalu
Kõrva ja labürindi kahjustused:	Teadmata:	tinnitus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:	Teadmata:	köha
Seedetrakti häired:	Sage:	iiveldus/oksendamine
	Aeg-ajalt:	kõhulahtisus
	Teadmata:	düspepsia, düsgeusia
Neerude ja kuseteede häired:	Sage:	urineerimishäired
	Teadmata:	neerutalitluse kahjustus, sealhulgas neerupuudulikkus üksikutel riskirühma patsientidel (vt lõik 4.4)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:	Aeg-ajalt:	jäsemete turse
	Teadmata:	artralgia, müalgia
Ainevahetus- ja toitumishäired:	Teadmata:	hüperkaleemia
Vaskulaarsed häired:	Aeg-ajalt:	naha punetus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:	Sage:	väsimus
Immuunsüsteemi häired:	Teadmata:	ülitundlikkusreaktsioonid nagu angioödeem, lööve, urtikaaria
Maksa ja sapiteede häired:	Aeg-ajalt:	ikterus
	Teadmata:	hepatiit, muutused maksafunktsiooni näitajates
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:	Aeg-ajalt:	seksuaaldüsfunktsioon, libiido muutused

Lisainformatsioon üksikkomponentide kohta

Lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele kombineeritud ravimi kohta on kõrvaltoimeid eelnevalt teatatud kummagi üksikkomponendi kohta, mis võivad olla ka Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva potentsiaalseteks kõrvaltoimeteks. Tabelites 2 ja 3 on toodud Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva komponentide kohta teatatud kõrvaltoimed.

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

Vere ja lümfisüsteemi häired:	Teadmata:	aneemia, trombotsütopeenia
Seedetrakti häired	Harv	soole angioödeem
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:	Aeg-ajalt:	valu rindkeres
Immuunsüsteemi häired	Teadmata	anafülaktiline reaktsioon, k.a anafülaktiline šokk
Ainevahetus- ja toitumishäired:	Teadmata:	hüpoglükeemia

Tabel 3: Kõrvaltoimed, mis on teatatud vaid **hüdroklorotiasiidi** kasutamisel

Uuringud:	Teadmata:	elektrolüütide tasakaaluhäired (sh. hüpokaleemia ja hüponatreemia, vt lõik 4.4), hüperurikeemia, glükosuuria, hüperglükeemia, kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõus
Südame häired:	Teadmata:	südame arütmiaid

Tabel 3: Kõrvaltoimed, mis on teatatud vaid hüdroklorotiasiidi kasutamisel

<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 pööratustunne, rahutus
<i>Silma kahjustused:</i>	Teadmata:	mööduv hägusnägemine, ksantopsia, äge müopia ja sekundaarne äge suletudnurga glaukoom, silma soonkesta efusioon
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	Väga harv	ägeda respiratoorse distressi sündroom (vt lõik 4.4)
	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, neerutalitluse 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>Lihaste, luustiku 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
<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)</i>	Teadmata:	mitte-melanoomne nahavähk (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom)

Mitte-melanoomne nahavähk

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi ja mitte-melanoomse nahavähi vahel (vt ka lõigud 4.4 ja 5.1).

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 tõenäoliseimad 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 hemodialüüsiv. Hüdroklorotiasiidi eritumise määr hemodialüüsiga ei ole teada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin-II retseptori blokaatorid (arb) ja diureetikumid, ATC-kood: C09DA04

Toimemehhanism

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva on angiotensiin II retseptori antagonistirbesartaani ja tiasiiddiureetikumi 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 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 tiasiiddiureetikum. 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 ööpäevas 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 irbesartaan/hüdroklorotiasiid 150 mg/12,5 mg minimaalse ja maksimaalse vererõhulanguse suhe 100%. Vastuvõtu ajal mansettaparaadiga mõõdetud minimaalse ja maksimaalse vererõhulanguse suhe oli irbesartaan/hüdroklorotiasiid 150 mg/12,5 mg ja irbesartaan/hüdroklorotiasiid 300 mg/12,5 mg puhul vastavalt 68% ja 76%. Manustamisel üks kord ööpäevas 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 Zentiva'ga 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 irbesartaan/hüdroklorotiasiidilei 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 ööpäevas), on antihüpertensiivne toime mustanahalistele patsientidele lähedane mitte-mustanahalistega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Raske hüpertensiooni (defineeritud kui SeDBP $\geq$ 110 mmHg) esmases ravis hinnati irbesartaan/hüdroklorotiasiidiefektiivsust 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 $\geq$ 65-aastased ning vaid 2% olid $\geq$ 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 pööritustunne 2,8% ja 3,1% patsientidest.

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kahes suures juhuslikustatud, kontrollitud uuringus ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ebasoodsate tulemuste riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Mitte-melanoomne nahavähk

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi ja mitte-melanoomse nahavähi vahel. Üks uuring hõlmas populatsiooni, milles oli 71 533 basaalarakk-kartsinoomi juhtu ja 8 629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontroll-isikuga. Hüdroklorotiasiidi suure kasutatud koguannuse (kumulatiivne annus $\geq 50\,000$ mg) kohandatud šansside suhe basaalarakk-kartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% usaldusvahemik: 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi tekkeks oli 3,98 (95% usaldusvahemik: 3,68...4,31). Nii basaalarakk-kartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi tekke korral täheldati selget seost ravimi kumulatiivse annusega. Teises uuringus täheldati võimalikku seost huulevähi (lamerakk-kartsinoom) ja hüdroklorotiasiidiga kokkupuute vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati üldpopulatsiooni 63 067 kontroll-isikuga. Uuringus tuvastati kumulatiivsest annusest sõltuv seos hüdroklorotiasiidi ja huulevähi vahel kohandatud šansside suhtega 2,1 (95% usaldusvahemik: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel (~25 000 mg) šansside suhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega (~100 000 mg) šansside suhtega 7,7 (5,7...10,5; vt ka lõik 4.4).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani koosmanustamine ei mõjuta kummagi komponendi farmakokineetikat.

Imendumine

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

Jaotumine

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

Lineaarsus/mittelineaarsus

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 ööpäeva 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 (≥ 65 -aastastel) kui noorematel isikutel (18...40 aastastel). Lõplik poolväärtusaeg ei olnud märkimisväärselt muutunud. Eakatel ei ole vaja annust kohandada. Hüdroklorotiasiidi keskmine plasma poolväärtusaeg varieerub 5...15 tunnini.

Biotransformatsioon

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 (ligikaudu 6%). *In vitro* uuringud näitavad, et irbesartaan oksüdeeritakse peamiselt tsütokroom P450 isoensüümi CYP2C9, tühisel määral ka CYP3A4 poolt.

Eritumine

Irbesartaan ja selle metaboliidid erituvad nii sapi kui neerude kaudu. Nii peroraalsel kui ka intravenoossel ^{14}C irbesartaani manustamisel, on ligikaudu 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.

Neerukahjustus

Irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt neerukahjustusega või hemodialüüsitavatel patsientidel. Irbesartaan ei ole hemodialüüsiga organismist eemaldatav. Patsientidel kreatiniinikliirensiga < 20 ml/min, pikeneb hüdroklorotiasiidi poolväärtusaeg vereplasmas 21 tunnini.

Maksakahjustus

Irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt kerge kuni mõõduka maksatsirroosiga patsientidel. Raske maksapuudulikkusega patsientidega ei ole uuringuid läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Irbesartaan/hüdroklorotiasiid

Irbesartaan/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni potentsiaalset toksilisust hinnati rottidel ja makaakidel kuni 6 kuud väldanud uuringutes. Toksilisi ilminguid, mis võiksid omada tähendust inimesel ei täheldatud. Järgmisi muutusi, mida täheldati rottidel ja makaakidel, kellele manustati irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonis annustes 10/10 mg/kg ööpäevas ja 90/90 mg/kg ööpäevas, täheldati ka ühega neist kahest ravimist eraldi manustatuna 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 maolimaskesta nekroosikoldeid 6-kuulises toksilisuse uuringus irbesartaaniga annuses 90 mg/kg ööpäevas, hüdroklorotiasiidiga annuses 90 mg/kg ööpäevas ja irbesartaan/hüdroklorotiasiidiga 10/10 mg/kg ööpäevas. 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, sest 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 ebanormaalset süsteemset või sihtorganile toksilist toimet ilmnenu. Mittekliinilistes ohutusuuuringutes 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 uurea 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.

Isegi irbesartaani toksilisust tekitavad suukaudsed annused (50-650 mg/kg/ööpäevas) ei mõjutanud uuringutes isaste ja emaste rottide fertiilsust ning sigimisjõudlust, sealhulgas suremust suurima annuse korral. Ei täheldatud märkimisväärset mõju kollaskehade arvule, implantaadile või elusloodetele. Irbesartaan ei mõjutanud järglaste elulemust, arengut või reproduksiooni. Loomkatsed näitasid, et radioaktiivselt märgistatud irbesartaani võib leida rottide ja küülikute loodetes. Irbesartaan eritub imetavate rottide piima.

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

Mõnes katsemudelil leiti ebakindlaid tõendeid genotoksilisusest või kartsinogeensusest.

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
karnaubavaha

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

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 on 14 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.
Pakendis on 28 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.
Pakendis on 56 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.
Pakendis on 84 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.
Pakendis 90 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistrites.
Pakendis on 98 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.
Pakendis on 56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium üheannuselises perforeeritud blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tšehhi

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. jaanuar 2007
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27. veebruar 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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.

Teadaolevat toimet omav 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

Annustamine

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't võib võtta üks kord ööpäevas 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 Zentiva 150 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitud hüdroklorotiasiidi või 150 mg irbesartaaniga eraldi võetuna;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhu kontrollimiseks 300 mg irbesartaani või Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg ei ole piisav;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhu kontrollimiseks Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg ei ole piisav.

Suuremaid annused kui 300 mg irbesartaani/25 mg hüdroklorotiasiidi üks kord ööpäevas ei soovitata. Vajadusel võib Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't manustada koos mõne teise antihüpertensiivse ravimiga (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu ei soovitata Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't raske neerutalitluse häirega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidele. Neil patsientidel on lingudiureetikumid eelistatamad kui tiasiidid. Annuse korrigeerimine ei ole vajalik neerukahjustusega patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on ≥ 30 ml/min (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Maksakahjustus

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ei ole näidustatud raske maksakahjustusega patsientidele. Kahjustatud maksatalitlusega patsientidel tuleb tiasiide kasutada ettevaatusega. Kerge kuni mõõduka raskusega maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva annust kohandada. (vt lõik 4.3).

Eakad

Eakatel ei ole Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva annuse korrigeerimine vajalik.

Lapsed

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't ei soovitata kasutamiseks lastel ja noorukitel sest ohutus ja efektiivsus ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine 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.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpotensioon - hüpovoleemilised patsiendid

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't on hüpertensiivsetel patsientidel harva seostatud sümptomaatilise hüpotensiooniga, kui puuduvad teised hüpotensiooni riskifaktorid. Sümptomaatiline hüpotensioon võib tekkida vähenenud vedelikumahu ja/või naatriumisisaldusega patsientidel, mis on tingitud tugevast diureetikumravist, soola hulga piiramisest dieedis, kõhulahtisusest või oksendamisest. Sellised seisundid tuleb korrigeerida enne ravi alustamist Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva'ga.

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 Zentiva kasutamisel ei ole sellist reaktsiooni tõendatud, tuleks niisuguste seisundite võimalust arvestada.

Neerukahjustus ja neerutrantsplantatsioon

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva manustamisel neerutalitluse häirega patsientidele on soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi, kreatiniini ja kusihaappe sisaldust seerumis. Puuduvad

kliinilised kogemused Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kasutamisest hiljuti siirdatud neeruga patsientidel. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min; vt lõik 4.3). Kahjustunud neerutalitlusega patsientidel võib esineda tiasiiddiureetikumidega seotud asoteemiat. Annust ei ole vaja kohandada neerutalitluse häirega patsientidel kreatiniini kliirensiga ≥ 30 ml/min. Kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirensiga ≥ 30 ml/min, kuid < 60 ml/min) tuleb seda fikseeritud annusega ravimikombinatsiooni kasutada ettevaatusega.

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelvalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Maksakahjustus

Kahjustunud maksatalitlusega või progresseeruva maksahaigusega patsientidel peab tiasiide kasutama ettevaatlikult, sest väiksemadki muutused vedeliku ja elektrolüütide tasakaalus võivad põhjustada maksakoomat. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva kasutamine soovitatav.

Ainevahetus ja endokriinsed toimed

Tiasiidravi võib häirida glükoositaluvust. Tiasiidravi käigus võib latentne diabeet manifesteeruda. Irbesartaan võib põhjustada hüpoglükeemiat, eriti suhkurtõvega patsientidel. Patsientidel, keda ravitakse insuliiniga või teiste diabeedi raviks kasutatavate ainete, tuleb kaaluda vere glükoosisisalduse asjakohast jälgimist; näidustuste ilmnemisel võib vajalik olla insuliini või teiste diabeedi raviks kasutatavateainete annuse kohandamine (vt lõik 4.5).

Tiasiidraviga on seostatud kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõusu, kuigi 12,5 mg annusega, mis sisaldub Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva's, 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, lihasväsimus, hüpotensioon, oliguuria, tahhükardia, seedetraktihäired nagu iiveldus või oksendamine.

Ehkki tiasiiddiureetikumide 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 Zentiva's 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 Zentiva'ga 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 kerget tõusu seerumis ilma teadaoleva kaltsiumiainevahetuse häireta. Väljendunud hüperkaltseemia 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 Zentiva 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 (vt lõik 4.5). 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.

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on esinenud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

Tiasiiddiureetikumide 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 kohe lõpetada ning vajadusel alustada asjakohase alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Silma soonkesta efusioon, äge müoopia ja sekundaarne äge suletudnurga glaukoom

Sulfoonamiidi või sulfoonamiidi derivaadi rühma kuuluvad ravimid võivad põhjustada isikupärase reaktsiooni, mille tulemuseks on silma soonkesta efusioon koos nägemisvälja defektiga, mööduv lühinägevus ja äge suletudnurga glaukoom. Kuigi ka hüdroklorotiasiid on sulfoonamiid, on hüdroklorotiasiidiga seoses teatatud vaid üksikutest ägeda suletudnurga glaukoomi juhtudest.

Sümptomiteks on äge nägemisteravuse langus või valu silmades ning tavaliselt tekib see tundide kuni nädalate jooksul alates ravi alustamisest. Ravimata äge suletudnurga glaukoom võib põhjustada nägemise püsiva kaotuse. Esmaseks meetmeks on ravimi kasutamise lõpetamine võimalikult kiiresti. Kohene arstiabi või kirurgiline ravi võib vajalikuks osutuda, kui silmasisene rõhk püsib. Ägeda suletudnurga glaukoomi riskifaktoriks võib olla varasem sulfoonamiidide või penitsilliini allergia (vt lõik 4.8).

Mitte-melanoomne nahavähk

Taani Riikliku Vähiregistri põhjal on kahes epidemioloogilises uuringus täheldatud mitte-melanoomse nahavähi (basaalrakk-kartsinoomi ja lamerakk-kartsinoomi) riski tõusu seoses hüdroklorotiasiidi kumulatiivse süsteemse saadavuse suurenemisega.

Mitte-melanoomse nahavähi tekkemehhanismiks võib olla hüdroklorotiasiidi fotosensibiliseeriv toime. Hüdroklorotiasiidiga ravitavaid patsiente peab teavitama mitte-melanoomse nahavähi tekke riskist ning juhendama, et nad regulaarselt kontrolliksid oma nahka igasuguste uute kahjustuste suhtes ning teavitaksid kohe kahtlaste nahakahjustuste tekkest. Nahavähi riski minimeerimiseks peab patsientidele soovitama kaitsemeetmeid, nt päiksevalguse ja ultraviolettkiirguse vältimist ning vajadusel asjakohaste kaitsevahendite kasutamist. Kahtlasi nahakahjustusi peab kohe uurima, k.a biopsiamaterjali histoloogiline uuring. Mitte-melanoomset nahavähki eelnevalt põdenud patsientidel peab uuesti kaaluma hüdroklorotiasiidi kasutamise asjakohasust (vt ka lõik 4.8).

Äge respiratoorne toksilisus

Hüdroklorotiasiidi võtmise järgselt on väga harva teatatud ägeda respiratoorse toksilisuse, sealhulgas ägeda respiratoorse distressi sündroomi rasketest juhtudest. Kopsuturse tekib tavaliselt mõne minuti kuni mõne tunni jooksul pärast hüdroklorotiasiidi võtmist. Alguses on sümptomiteks düspnoe, palavik, kopsufunktsiooni halvenemine ja hüpotensioon. Kui kahtlustatakse ägeda respiratoorse distressi sündroomi diagnoosi, tuleb X ära jätta ja määrata asjakohane ravi. Hüdroklorotiasiidi ei tohi manustada patsientidele, kellel on pärast hüdroklorotiasiidi võtmist tekkinud ägeda respiratoorse distressi sündroom.

Soole angioödeem

Angiotensiin II retseptori antagonistidega, sealhulgas irbesartaan, ravitud patsientidel on teatatud soole angioödeemist (vt lõik 4.8). Nendel patsientidel esines kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Sümptomid kadusid pärast angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamise lõpetamist. Kui diagnoositakse soole angioödeem, tuleb irbesartaani kasutamine lõpetada ja alustada asjakohast jälgimist, kuni sümptomid on täielikult taandunud.

Abiained

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada. Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teised antihüpertensiivsed ravimid

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 beetablokaatorid. 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).

Aliskireeni sisaldavad ravimid või AKE-inhibiitorid

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1)

Liitium

Liitiumi ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kooskasutamisel on teatatud liitiumi seerumikontsentratsiooni ja toksilisuse pöörduvast suurenemisest. Sarnast toimet irbesartaaniga on siiani kirjeldatud väga harva. Enamgi, liitiumi renaalne kliirens väheneb tiasiidide kasutamisel, seega võib Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kasutamisel liitiumi toksilisuse risk suurened. Seetõttu

on liitiumi ja Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva koosmanustamisel ravimitega, mille toimet mõjutavad kaaliumitaseme häired (nt digitaalsed 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 neerutalitluse halvenemise riski suurenemist, sealhulgas võimalikku ägedat neerupuudulikkust ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemist eeskätt eelnevalt nõrgenenud neerutalitlusega patsientidel. Eriti eakatel nõuab kombinatsiooni manustamine ettevaatust. Patsient peab olema eelnevalt adekvaatselt hüdreeritud ja tuleks kaaluda neerutalitluse jälgimist kaasneva ravi alustamisel ning perioodiliselt pärast seda.

Repagliniid

Irbesartaan võib pärssida OATP1B1. Kliinilises uuringus teatati, et irbesartaani manustamine 1 tund enne repagliniidi (OATP1B1 substraat) suurendas repagliniidi maksimaalset kontsentratsiooni vereplasmas (C_{max}) ja süsteemset saadavust (AUC) vastavalt 1,8 ja 1,3 korda. Teises uuringus ei teatatud nende kahe ravimi koosmanustamisel olulistest farmakokineetilistest koostoimetest. Seetõttu võib olla vajalik suhkurtõve ravimi repagliniidi annuse kohandamine (vt lõik 4.4).

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 ilmnenud 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 tiasiiddiureetikumidega.

Alkohol

Ortostaatiline hüpotensioon võib tugevneda.

Antidiabeetilised ravimid (suukaudsed ja insuliin)

Võib osutada vajalikuks antidiabeetilise ravimi annuse korrigeerimine (vt lõik 4.4).

Kolestüramiin ja kolestipool vaigud

Anioonsete ioonvahetusvaikude juuresolekul hüdroklorotiasiidi imendumine häirub. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tuleb võtta vähemalt üks tund enne või neli tundi pärast neid ravimeid.

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 tiasiiddiureetikumi 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 skeletilihase relaksantide 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 tiasiiddiureetikumidega võib suurendada ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust allopurinoolile.

Kaltsiumisoolad

Tiasiiddiureetikumid võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse tõusu ekskretsiooni vähendamise kaudu. Kui kaltsiumilisandeid või kaltsiumisäästvaid ravimeid (nt ravi vitamiiniga D) on vajalik määrata, võib vajalikuks osutuda kaltsiumi seerumitaseme jälgimine ja kaltsiumi annuse kohandamine.

Karbamasepiin

Karbamasepiini ja hüdroklorotiasiidi samaaegset kasutamist on seostatud sümptomaatilise hüponatreemia riskiga. Nende samaaegsel kasutamisel tuleb jälgida elektrolüütide taset. Võimalusel tuleks kasutada mõne teise rühma diureetikumi.

Muud koostoimed

Tiasiidid võivad tugevdada beetablokaatorite 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 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA)

AIIRA ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). AIIRA kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 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 kohe lõpetada ning vajadusel alustada muu asjakohase raviga.

Ravi AIIRA'ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimesel teadaolevalt fetotoksilisust (neerutalitluse 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 neerutalitlust ja koljut.

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

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi kasutamisega raseduse ajal on kogemused piiratud, eriti esimese trimestri kohta. Loomkatsed ei ole piisavad. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri. Tulenevalt hüdroklorotiasiidi farmakoloogilisest toimemehhanismist võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril häirida loote-platsenta perfusiooni ning põhjustada loote ja vastsündinu ikterust, elektrolüütide tasakaalu häireid ja trombotsütopeeniat.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada gestatsioonitursete, rasedusaegse hüpertensiooni ega preeklampsia raviks vähenenud plasmamahu ja platsenta hüpoperfusiooni riski tõttu, ilma et see avaldaks haiguse kulule soodsat mõju.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada essentsiaalse hüpertensiooni raviks rasedatel, välja arvatud harvadel juhtudel, kui ei saa kasutada mingit muud ravi.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sisaldab hüdroklorotiasiidi, mistõttu ei ole selle kasutamine raseduse esimese trimestri ajal soovitatav. Juba raseduse planeerimise ajal tuleb ravi vahetada välja sobiva vastu.

Imetamine

Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA)

Kuivõrd andmeid Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kasutamisest imetamise ajal ei ole, ei ole soovitatav Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't siis kasutada ning eelistada tuleks ravimit, mille ohutusprofiil lubab kasutamist imetamise ajal, eriti kui rinnapiimaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

Ei ole teada, kas irbesartaan või tema metaboliidid erituvad rinnapiima.

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed rottidel on näidanud, et irbesartaan või tema metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3).

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid eritub väikestes kogustes inimese rinnapiima. Tiasiidid põhjustavad suurtes annustes tugevat diureesi ning võivad pärssida rinnapiima tootmist. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kasutamine rinnapiimaga toitmise ajal ei ole soovitatav. Kui Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't kasutatakse imetamisperioodil, peab ravimi annus olema võimalikult väike.

Fertiilsus

Irbesartaan ei mõjutanud ravimit saanud rottide fertiilsust ning nende järglasi ravimi kasutamisel annustes, mis põhjustas esmaseid toksilisuse nähte (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Farmakodünaamiliste omaduste põhjal ei mõjuta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Autojuhtimisel või masinate käsitlemisel tuleb arvesse võtta, et hüpertensiooni ravi ajal võivad aegajalt tekkida pööratustunne või väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon

Platseebokontrolliga uuringutes irbesartaani/hüdroklorotiasiidi erinevate annustega (vahemik: 37,5 mg/6,25 mg kuni 300 mg/25 mg) ravi saanud 898 hüpertensiivsest patsiendist esines kõrvaltoimeid 29,5% patsientidest. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid pööratustunne (5,6%), väsimus (4,9%), iiveldus/oksendamine (1,8%) ja urineerimishäired (1,4%). Lisaks sellele täheldati kliinilistes uuringutes vere urea lämmastiku (BUN; 2,3%), kreatiinkinaasi (1,7%) ja kreatiniini (1,1%) sisalduse suurenemist.

Spontaanselt teatatud või platseebo-kontrolliga uuringutes esinenud 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 ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: Platseebo-kontrolliga uuringutest ning spontaanselt teatatud kõrvaltoimed

Uuringud:	Sage:	uurea (BUN), kreatiniini ja kreatiinkinaasi tõus
	Aeg-ajalt:	seerumi kaaliumi- ja naatriumisalduse langus
Südame häired:	Aeg-ajalt:	minestus, hüpotensioon, tahhükardia, tursed
Närvisüsteemi häired:	Sage:	pööratustunne
	Aeg-ajalt:	ortostaatiline pööratustunne
	Teadmata:	peavalu
Kõrva ja labürindi kahjustused:	Teadmata:	tinnitus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:	Teadmata:	köha
Seedetrakti häired:	Sage:	iiveldus/oksendamine
	Aeg-ajalt:	kõhulahtisus
	Teadmata:	düspepsia, düsgeusia
Neerude ja kuseteede häired:	Sage:	urineerimishäired
	Teadmata:	neerutalitluse kahjustus, sealhulgas neerupuudulikkus üksikutel riskirühma patsientidel (vt lõik 4.4)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:	Aeg-ajalt:	jäsemete turse
	Teadmata:	artralgia, müalgia
Ainevahetus- ja toitumishäired:	Teadmata:	hüperkaleemia
Vaskulaarsed häired:	Aeg-ajalt:	naha punetus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:	Sage:	väsimus
Immuunsüsteemi häired:	Teadmata:	ülitundlikkusreaktsioonid nagu angioödem, lööve, urtikaaria
Maksa ja sapiteede häired:	Aeg-ajalt:	ikterus
	Teadmata:	hepatiit, muutused maksafunktsiooni näitajates
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:	Aeg-ajalt:	seksuaaldüsfunktsioon, libiido muutused

Lisainformatsioon üksikkomponentide kohta

Lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele kombineeritud ravimi kohta on kõrvaltoimeid eelnevalt teatatud kummagi üksikkomponendi kohta, mis võivad olla ka Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva potentsiaalseteks kõrvaltoimeteks. Tabelites 2 ja 3 on toodud Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva komponentide kohta teatatud kõrvaltoimed.

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

Vere ja lümfisüsteemi häired:	Teadmata:	aneemia, trombotsütopeenia
Seedetrakti häired	Harv	soole angioödem
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:	Aeg-ajalt:	valu rindkeres
Immuunsüsteemi häired	Teadmata	anafülaktiline reaktsioon, k.a anafülaktiline šokk
Ainevahetus- ja toitumishäired:	Teadmata:	hüpoglükeemia

Tabel 3: Kõrvaltoimed, mis on teatatud vaid **hüdroklorotiasiidi** kasutamisel

Uuringud:	Teadmata:	elektrolüütide tasakaaluhäired (sh. hüpokaleemia ja hüponatreemia, vt lõik 4.4), hüperurikeemia, glükosuuria, hüperglükeemia, kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõus
Südame häired:	Teadmata:	südame arütmiaid

Tabel 3: Kõrvaltoimed, mis on teatatud vaid hüdroklorotiasiidi kasutamisel

<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 pööratustunne, rahutus
<i>Silma kahjustused:</i>	Teadmata:	mööduv hägusnägemine, ksantopsia, äge müopia ja sekundaarne äge suletudnurga glaukoom, silma soonkesta efusioon
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	Väga harv	ägeda respiratoorse distressi sündroom (vt lõik 4.4)
	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, neerutalitluse 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>Lihaste, luustiku 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
<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)</i>	Teadmata:	mitte-melanoomne nahavähk (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom)

Mitte-melanoomne nahavähk

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi ja mitte-melanoomse nahavähi vahel (vt ka lõigud 4.4 ja 5.1).

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 hemodialüüsiv. Hüdroklorotiasiidi eritumise määr hemodialüüsiga ei ole teada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin-II retseptori blokaatorid (arb) ja diureetikumid, ATC-kood: C09DA04

Toimemehhanism

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva on angiotensiin II retseptori antagonisti irbesartaani ja tiasiiddiureetikumi 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 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 tiasiiddiureetikum. 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 ööpäevas 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 irbesartaan/hüdroklorotiasiid 150 mg/12,5 mg minimaalse ja maksimaalse vererõhulanguse suhe 100%. Vastuvõtu ajal mansettaparaadiga mõõdetud minimaalse ja maksimaalse vererõhulanguse suhe oli irbesartaan/hüdroklorotiasiid 150 mg/12,5 mg ja irbesartaan/hüdroklorotiasiid 300 mg/12,5 mg puhul vastavalt 68% ja 76%. Manustamisel üks kord ööpäevas 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 järeluurinutes üle aasta. Tagasilöögi-hüpertensiooni ei ole täheldatud ei eraldi manustatud irbesartaani ega hüdroklorotiasiidiga, kuigi vastavaid uuringuid Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva'ga 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 irbesartaan/hüdroklorotiasiidilei 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 ööpäevas), on antihüpertensiivne toime mustanahalistele patsientidele lähedane mitte-mustanahalistega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Raske hüpertensiooni (defineeritud kui SeDBP $\geq$ 110 mmHg) esmases ravis hinnati irbesartaan/hüdroklorotiasiidi 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 $\geq$ 65-aastased ning vaid 2% olid $\geq$ 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 pööritustunne 2,8% ja 3,1% patsientidest.

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kahes suures juhuslikustatud, kontrollitud uuringus ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ebasoodsate tulemuste riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Mitte-melanoomne nahavähk

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi ja mitte-melanoomse nahavähi vahel. Üks uuring hõlmas populatsiooni, milles oli 71 533 basaalarakk-kartsinoomi juhtu ja 8 629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontroll-isikuga. Hüdroklorotiasiidi suure kasutatud koguannuse (kumulatiivne annus $\geq 50\,000$ mg) kohandatud šansside suhe basaalarakk-kartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% usaldusvahemik: 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi tekkeks oli 3,98 (95% usaldusvahemik: 3,68...4,31). Nii basaalarakk-kartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi tekke korral täheldati selget seost ravimi kumulatiivse annusega. Teises uuringus täheldati võimalikku seost huulevähi (lamerakk-kartsinoom) ja hüdroklorotiasiidiga kokkupuute vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati üldpopulatsiooni 63 067 kontroll-isikuga. Uuringus tuvastati kumulatiivsest annusest sõltuv seos hüdroklorotiasiidi ja huulevähi vahel kohandatud šansside suhtega 2,1 (95% usaldusvahemik: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel (~25 000 mg) šansside suhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega (~100 000 mg) šansside suhtega 7,7 (5,7...10,5; vt ka lõik 4.4).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani koosmanustamine ei mõjuta kummagi komponendi farmakokineetikat.

Imendumine

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

Jaotumine

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

Lineaarsus/mittelineaarsus

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 ööpäeva 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 (≥ 65 -aastastel) kui noorematel isikutel (18...40 aastastel). Lõplik poolväärtusaeg ei olnud märkimisväärselt muutunud. Eakatel ei ole vaja annust kohandada. Hüdroklorotiasiidi keskmine plasma poolväärtusaeg varieerub 5...15 tunnini.

Biotransformatsioon

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 (ligikaudu 6%). *In vitro* uuringud näitavad, et irbesartaan oksüdeeritakse peamiselt tsütokroom P450 isoensüümi CYP2C9, tühisel määral ka CYP3A4 poolt.

Eritumine

Irbesartaan ja selle metaboliidid erituvad nii sapi kui neerude kaudu. Nii peroraalsel kui ka intravenoossel ^{14}C irbesartaani manustamisel, on ligikaudu 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.

Neerukahjustus

Irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt neerukahjustusega või hemodialüüsitavatel patsientidel. Irbesartaan ei ole hemodialüüsiga organismist eemaldatav. Patsientidel kreatiniinikliirensiga < 20 ml/min, pikeneb hüdroklorotiasiidi poolväärtusaeg vereplasmas 21 tunnini.

Maksakahjustus

Irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt kerge kuni mõõduka 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 inimesel ei täheldatud. Järgmisi muutusi, mida täheldati rottidel ja makaakidel, kellele manustati irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonis annustes 10/10 mg/kg ööpäevas ja 90/90 mg/kg ööpäevas, täheldati ka ühega neist kahest ravimist eraldi manustatuna ja/või tekkisid need sekundaarselt vererõhulangusele (märkimisväärsed toksikoloogilisi koostoimeid ei täheldatud):

- neerude muutused, mida iseloomustab urea ja kreatiniini seerumikontsentratsiooni kerge tõus ja jukstaglomerulaaraparaadi hüperplasia/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 maolimaskesta nekroosikoldeid 6-kuulises toksilisuse uuringus irbesartaaniga annuses 90 mg/kg ööpäevas, hüdroklorotiasiidiga annuses 90 mg/kg ööpäevas ja irbesartaan/hüdroklorotiasiidiga 10/10 mg/kg ööpäevas. 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, sest 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 ebanormaalset süsteemset või sihtorganile toksilist toimet ilmnenu. Mittekliinilistes ohutusuuuringutes 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.

Isegi irbesartaani toksilisust tekitavad suukaudsed annused (50-650 mg/kg/ööpäevas) ei mõjutanud uuringutes isaste ja emaste rottide fertiilsust ning sigimisjõudlust, sealhulgas suremust suurima annuse korral. Ei täheldatud märkimisväärset mõju kollaskehade arvule, implantaadile või elusloodetele. Irbesartaan ei mõjutanud järglaste elulemust, arengut või reproduksiooni. Loomkatsed näitasid, et radioaktiivselt märgistatud irbesartaani võib leida rottide ja küülikute loodetes. Irbesartaan eritub imetavate rottide piima.

Loomkatsed irbesartaaniga näitasid roti lootel mööduvat toksilist toimet (neeruvaagna suurenenud kavitatsioon, hüdroureeter 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

Mõnes katsemudelil leiti ebakindlaid tõendeid genotoksilisusest või kartsinogeensusest.

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
karnaubavaha

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

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 on 14 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blisteris.
Pakendis on 28 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blisteris.
Pakendis 30 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistrites.
Pakendis on 56 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blisteris.
Pakendis on 84 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blisteris.
Pakendis 90 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistrites.
Pakendis on 98 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blisteris.
Pakendis on 56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium üheannuselises perforeeritud blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tšehhi

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. jaanuar 2007
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27. veebruar 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Teadaolevat toimet omav 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

Annustamine

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't võib võtta üks kord ööpäevas 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 Zentiva 150 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitud hüdroklorotiasiidi või 150 mg irbesartaaniga eraldi võetuna;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhu kontrollimiseks 300 mg irbesartaani või Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg ei ole piisav;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhu kontrollimiseks Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg ei ole piisav.

Suuremaid annused kui 300 mg irbesartaani/25 mg hüdroklorotiasiidi üks kord ööpäevas ei soovitata. Vajadusel võib Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't manustada koos mõne teise antihüpertensiivse ravimiga (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu ei soovitata Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't raske neerutalitluse häirega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidele. Neil patsientidel on lingudiureetikumid eelistatamad kui tiasiidid. Annuse korrigeerimine ei ole vajalik neerukahjustusega patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on ≥ 30 ml/min (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Maksakahjustus

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ei ole näidustatud raske maksakahjustusega patsientidele. Kahjustatud maksatalitlusega patsientidel tuleb tiasiide kasutada ettevaatusega. Kerge kuni mõõduka raskusega maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva annust kohandada. (vt lõik 4.3).

Eakad

Eakatel ei ole Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva annuse korrigeerimine vajalik.

Lapsed

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't ei soovitata kasutamiseks lastel ja noorukitel sest ohutus ja efektiivsus ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine 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.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpotensioon - hüpovoleemilised patsiendid

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't on hüpertensiivsetel patsientidel harva seostatud sümptomaatilise hüpotensiooniga, kui puuduvad teised hüpotensiooni riskifaktorid. Sümptomaatiline hüpotensioon võib tekkida vähenenud vedelikumahu ja/või naatriumisisaldusega patsientidel, mis on tingitud tugevast diureetikumravist, soola hulga piiramisest dieedis, kõhulahtisusest või oksendamisest. Sellised seisundid tuleb korrigeerida enne ravi alustamist Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva'ga.

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 Zentiva kasutamisel ei ole sellist reaktsiooni tõendatud, tuleks niisuguste seisundite võimalust arvestada.

Neerukahjustus ja neerutrantsplantatsioon

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva manustamisel neerutalitluse häirega patsientidele on soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi, kreatiniini ja kusihaappe sisaldust seerumis. Puuduvad

kliinilised kogemused Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kasutamisest hiljuti siirdatud neeruga patsientidel. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min; vt lõik 4.3). Kahjustunud neerutalitlusega patsientidel võib esineda tiasiiddiureetikumidega seotud asoteemiat. Annust ei ole vaja kohandada neerutalitluse häirega patsientidel kreatiniini kliirensiga ≥ 30 ml/min. Kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirensiga ≥ 30 ml/min, kuid < 60 ml/min) tuleb seda fikseeritud annusega ravimikombinatsiooni kasutada ettevaatusega.

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Maksakahjustus

Kahjustunud maksatalitlusega või progresseeruva maksahaigusega patsientidel peab tiasiide kasutama ettevaatlikult, sest väiksemadki muutused vedeliku ja elektrolüütide tasakaalus võivad põhjustada maksakoomat. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva kasutamine soovitatav.

Ainevahetus ja endokriinsed toimed

Tiasiidravi võib häirida glükoositaluvust. Tiasiidravi käigus võib latentne diabeet manifesteeruda. Irbesartaan võib põhjustada hüpoglükeemiat, eriti suhkurtõvega patsientidel. Patsientidel, keda ravitakse insuliiniga või teiste diabeedi raviks kasutatavate ainete, tuleb kaaluda vere glükoosisisalduse asjakohast jälgimist; näidustuste ilmnemisel võib vajalik olla insuliini või teiste diabeedi raviks kasutatavateainete annuse kohandamine (vt lõik 4.5).

Tiasiidraviga on seostatud kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõusu, kuigi 12,5 mg annusega, mis sisaldub Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva's, 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, lihasväsimus, hüpotensioon, oliguuria, tahhükardia, seedetraktihäired nagu iiveldus või oksendamine.

Ehkki tiasiiddiureetikumide 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 Zentiva's 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 Zentiva'ga 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 kerget tõusu seerumis ilma teadaoleva kaltsiumiainevahetuse häireta. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi indikaatoriks. Tiasiidide manustamine tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uurimist.

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

Liitium

Liitiumi ja Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 (vt lõik 4.5). 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.

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on esinenud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

Tiasiiddiureetikumide 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 kohe lõpetada ning vajadusel alustada asjakohase alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Silma soonkesta efusioon, äge müoopia ja sekundaarne äge suletudnurga glaukoom

Sulfoonamiidi või sulfoonamiidi derivaadi rühma kuuluvad ravimid võivad põhjustada isikupärase reaktsiooni, mille tulemuseks on silma soonkesta efusioon koos nägemisvälja defektiga, mööduv lühinägevus ja äge suletudnurga glaukoom. Kuigi ka hüdroklorotiasiid on sulfoonamiid, on hüdroklorotiasiidiga seoses teatatud vaid üksikutest ägeda suletudnurga glaukoomi juhtudest.

Sümptomiteks on äge nägemisteravuse langus või valu silmades ning tavaliselt tekib see tundide kuni nädalate jooksul alates ravi alustamisest. Ravimata äge suletudnurga glaukoom võib põhjustada nägemise püsiva kaotuse. Esmaseks meetmeks on ravimi kasutamise lõpetamine võimalikult kiiresti. Kohene arstiabi või kirurgiline ravi võib vajalikuks osutuda, kui silmasisene rõhk püsib. Ägeda suletudnurga glaukoomi riskifaktoriks võib olla varasem sulfoonamiidide või penitsilliini allergia (vt lõik 4.8).

Mitte-melanoomne nahavähk

Taani Riikliku Vähiregistri põhjal on kahes epidemioloogilises uuringus täheldatud mitte-melanoomse nahavähi (basaalrakk-kartsinoomi ja lamerakk-kartsinoomi) riski tõusu seoses hüdroklorotiasiidi kumulatiivse süsteemse saadavuse suurenemisega.

Mitte-melanoomse nahavähi tekkemehhanismiks võib olla hüdroklorotiasiidi fotosensibiliseeriv toime. Hüdroklorotiasiidiga ravitavaid patsiente peab teavitama mitte-melanoomse nahavähi tekke riskist ning juhendama, et nad regulaarselt kontrolliksid oma nahka igasuguste uute kahjustuste suhtes ning teavitaksid kohe kahtlaste nahakahjustuste tekkest. Nahavähi riski minimeerimiseks peab patsientidele soovitama kaitsemeetmeid, nt päiksevalguse ja ultraviolettkiirguse vältimist ning vajadusel asjakohaste kaitsevahendite kasutamist. Kahtlasi nahakahjustusi peab kohe uurima, k.a biopsiamaterjali histoloogiline uuring. Mitte-melanoomset nahavähki eelnevalt põdenud patsientidel peab uuesti kaaluma hüdroklorotiasiidi kasutamise asjakohasust (vt ka lõik 4.8).

Äge respiratoorne toksilisus

Hüdroklorotiasiidi võtmise järgselt on väga harva teatatud ägeda respiratoorse toksilisuse, sealhulgas ägeda respiratoorse distressi sündroomi rasketest juhtudest. Kopsuturse tekib tavaliselt mõne minuti kuni mõne tunni jooksul pärast hüdroklorotiasiidi võtmist. Alguses on sümptomiteks düspnoe, palavik, kopsufunktsiooni halvenemine ja hüpotensioon. Kui kahtlustatakse ägeda respiratoorse distressi sündroomi diagnoosi, tuleb X ära jätta ja määrata asjakohane ravi. Hüdroklorotiasiidi ei tohi manustada patsientidele, kellel on pärast hüdroklorotiasiidi võtmist tekkinud ägeda respiratoorse distressi sündroom.

Soole angioödeem

Angiotensiin II retseptori antagonistidega, sealhulgas irbesartaan, ravitud patsientidel on teatatud soole angioödeemist (vt lõik 4.8). Nendel patsientidel esines kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Sümptomid kadusid pärast angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamise lõpetamist. Kui diagnoositakse soole angioödeem, tuleb irbesartaani kasutamine lõpetada ja alustada asjakohast jälgimist, kuni sümptomid on täielikult taandunud.

Abiained

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada. Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teised antihüpertensiivsed ravimid

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 beetablokaatorid. 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).

Aliskireeni sisaldavad ravimid või AKE-inhibiitorid

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1)

Liitium

Liitiumi ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kooskasutamisel on teatatud liitiumi seerumikontsentratsiooni ja toksilisuse pöörduvast suurenemisest. Sarnast toimet irbesartaaniga on siiani kirjeldatud väga harva. Enamgi, liitiumi renaalne kliirens väheneb tiasiidide kasutamisel, seega võib Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kasutamisel liitiumi toksilisuse risk suurened. Seetõttu

on liitiumi ja Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva koosmanustamisel ravimitega, mille toimet mõjutavad kaaliumitaseme häired (nt digitaalsed 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 neerutalitluse halvenemise riski suurenemist, sealhulgas võimalikku ägedat neerupuudulikkust ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemist eeskätt eelnevalt nõrgenenud neerutalitlusega patsientidel. Eriti eakatel nõuab kombinatsiooni manustamine ettevaatust. Patsient peab olema eelnevalt adekvaatselt hüdreeritud ja tuleks kaaluda neerutalitluse jälgimist kaasneva ravi alustamisel ning perioodiliselt pärast seda.

Repagliniid

Irbesartaan võib pärssida OATP1B1. Kliinilises uuringus teatati, et irbesartaani manustamine 1 tund enne repagliniidi (OATP1B1 substraat) suurendas repagliniidi maksimaalset kontsentratsiooni vereplasmas (C_{max}) ja süsteemset saadavust (AUC) vastavalt 1,8 ja 1,3 korda. Teises uuringus ei teatatud nende kahe ravimi koosmanustamisel olulistest farmakokineetilistest koostoimetest. Seetõttu võib olla vajalik suhkurtõve ravimi repagliniidi annuse kohandamine (vt lõik 4.4).

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 ilmnenud 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 tiasiiddiureetikumidega.

Alkohol

Ortostaatiline hüpotensioon võib tugevneda.

Antidiabeetilised ravimid (suukaudsed ja insuliin)

Võib osutada vajalikuks antidiabeetilise ravimi annuse korrigeerimine (vt lõik 4.4).

Kolestüramiin ja kolestipool vaigud

Anioonsete ioonvahetusvaikude juuresolekul hüdroklorotiasiidi imendumine häirub. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tuleb võtta vähemalt üks tund enne või neli tundi pärast neid ravimeid.

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 tiasiiddiureetikumi 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 skeletilihase relaksantide 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 tiasiiddiureetikumidega võib suurendada ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust allopurinoolile.

Kaltsiumisoolad

Tiasiiddiureetikumid võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse tõusu ekskretsiooni vähendamise kaudu. Kui kaltsiumilisandeid või kaltsiumisäästvaid ravimeid (nt ravi vitamiiniga D) on vajalik määrata, võib vajalikuks osutuda kaltsiumi seerumitaseme jälgimine ja kaltsiumi annuse kohandamine.

Karbamasepiin

Karbamasepiini ja hüdroklorotiasiidi samaaegset kasutamist on seostatud sümptomaatilise hüponatreemia riskiga. Nende samaaegsel kasutamisel tuleb jälgida elektrolüütide taset. Võimalusel tuleks kasutada mõne teise rühma diureetikumi.

Muud koostoimed

Tiasiidid võivad tugevdada beetablokaatorite ja diasoksiidi hüperglükeemilist toimet. Antikoliinergilised preparaadid (nt atropiin, biperideen) võivad suurendada tiasiiddiureetikumide biosaadavust, vähendades mao-sooletrakti motoorikat ja mao tühjenemise kiirust. Tiasiidid võivad suurendada amantadiini kõrvaltoimete tekkimise ohtu. Tiasiidid võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite (nt tsüklofosfaamid, metotreksaat) eliminatsiooni neerude kaudu ja suurendada nende müelosupressiivset toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA)

AIIRA ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). AIIRA kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 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 kohe lõpetada ning vajadusel alustada muu asjakohase raviga.

Ravi AIIRA'ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimesel teadaolevalt fetotoksilisust (neerutalitluse 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 neerutalitlust ja koljut.

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

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi kasutamisega raseduse ajal on kogemused piiratud, eriti esimese trimestri kohta. Loomkatsed ei ole piisavad. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri. Tulenevalt hüdroklorotiasiidi farmakoloogilisest toimemehhanismist võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril häirida loote-platsenta perfusiooni ning põhjustada loote ja vastsündinu ikterust, elektrolüütide tasakaalu häireid ja trombotsütopeeniat.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada gestatsioonitursete, rasedusaegse hüpertensiooni ega preeklampsia raviks vähenenud plasmamahu ja platsenta hüpoperfusiooni riski tõttu, ilma et see avaldaks haiguse kulule soodsat mõju.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada essentsiaalse hüpertensiooni raviks rasedatel, välja arvatud harvadel juhtudel, kui ei saa kasutada mingit muud ravi.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sisaldab hüdroklorotiasiidi, mistõttu ei ole selle kasutamine raseduse esimese trimestri ajal soovitatav. Juba raseduse planeerimise ajal tuleb ravi vahetada välja sobiva vastu.

Imetamine

Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA)

Kuivõrd andmeid Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kasutamisest imetamise ajal ei ole, ei ole soovitatav Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't siis kasutada ning eelistada tuleks ravimit, mille ohutusprofiil lubab kasutamist imetamise ajal, eriti kui rinnapiimaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

Ei ole teada, kas irbesartaan või tema metaboliidid erituvad rinnapiima.

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed rottidel on näidanud, et irbesartaan või tema metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3).

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid eritub väikestes kogustes inimese rinnapiima. Tiasiidid põhjustavad suurtes annustes tugevat diureesi ning võivad pärssida rinnapiima tootmist. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kasutamine rinnapiimaga toitmise ajal ei ole soovitatav. Kui Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't kasutatakse imetamisperioodil, peab ravimi annus olema võimalikult väike.

Fertiilsus

Irbesartaan ei mõjutanud ravimit saanud rottide fertiilsust ning nende järglasi ravimi kasutamisel annustes, mis põhjustas esmaseid toksilisuse nähte (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Farmakodünaamiliste omaduste põhjal ei mõjuta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Autojuhtimisel või masinate käsitlemisel tuleb arvesse võtta, et hüpertensiooni ravi ajal võivad aegajalt tekkida pööratustunne või väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon

Platseebokontrolliga uuringutes irbesartaani/hüdroklorotiasiidi erinevate annustega (vahemik: 37,5 mg/6,25 mg kuni 300 mg/25 mg) ravi saanud 898 hüpertensiivsest patsiendist esines kõrvaltoimeid 29,5% patsientidest. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid pööratustunne (5,6%), väsimus (4,9%), iiveldus/oksendamine (1,8%) ja urineerimishäired (1,4%). Lisaks sellele täheldati kliinilistes uuringutes vere urea lämmastiku (BUN; 2,3%), kreatiinkinaasi (1,7%) ja kreatiniini (1,1%) sisalduse suurenemist.

Spontaanselt teatatud või platseebo-kontrolliga uuringutes esinenud 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 ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: Platseebo-kontrolliga uuringutest ning spontaanselt teatatud kõrvaltoimed		
Uuringud:	Sage:	uurea (BUN), kreatiniini ja kreatiinkinaasi tõus
	Aeg-ajalt:	seerumi kaaliumi- ja naatriumisalduse langus
Südame häired:	Aeg-ajalt:	minestus, hüpotensioon, tahhükardia, tursed
Närvisüsteemi häired:	Sage:	pööratustunne
	Aeg-ajalt:	ortostaatiline pööratustunne
	Teadmata:	peavalu
Kõrva ja labürindi kahjustused:	Teadmata:	tinnitus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:	Teadmata:	köha
Seedetrakti häired:	Sage:	iiveldus/oksendamine
	Aeg-ajalt:	kõhulahtisus
	Teadmata:	düspepsia, düsgeusia
Neerude ja kuseteede häired:	Sage:	urineerimishäired
	Teadmata:	neerutalitluse kahjustus, sealhulgas neerupuudulikkus üksikutel riskirühma patsientidel (vt lõik 4.4)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:	Aeg-ajalt:	jäsemete turse
	Teadmata:	artralgia, müalgia
Ainevahetus- ja toitumishäired:	Teadmata:	hüperkaleemia
Vaskulaarsed häired:	Aeg-ajalt:	naha punetus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:	Sage:	väsimus
Immuunsüsteemi häired:	Teadmata:	ülitundlikkusreaktsioonid nagu angioödem, lööve, urtikaaria
Maksa ja sapiteede häired:	Aeg-ajalt:	ikterus
	Teadmata:	hepatiit, muutused maksafunktsiooni näitajates
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:	Aeg-ajalt:	seksuaaldüsfunktsioon, libiido muutused

Lisainformatsioon üksikkomponentide kohta

Lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele kombineeritud ravimi kohta on kõrvaltoimeid eelnevalt teatatud kummagi üksikkomponendi kohta, mis võivad olla ka Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva potentsiaalseteks kõrvaltoimeteks. Tabelites 2 ja 3 on toodud Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva komponentide kohta teatatud kõrvaltoimed.

Tabel 2: Kõrvaltoimed, mis on teatatud vaid irbesartaani kasutamisel		
Vere ja lümfisüsteemi häired:	Teadmata:	aneemia, trombotsütopeenia
Seedetrakti häired	Harv	soole angioödem
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:	Aeg-ajalt:	valu rindkeres
Immuunsüsteemi häired	Teadmata	anafülaktiline reaktsioon, k.a anafülaktiline šokk
Ainevahetus- ja toitumishäired:	Teadmata:	hüpoglükeemia

Tabel 3: Kõrvaltoimed, mis on teatatud vaid hüdroklorotiasiidi kasutamisel		
Uuringud:	Teadmata:	elektrolüütide tasakaaluhäired (sh. hüpokaleemia ja hüponatreemia, vt lõik 4.4), hüperurikeemia, glükosuuria, hüperglükeemia, kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõus
Südame häired:	Teadmata:	südame arütmiaid

Tabel 3: Kõrvaltoimed, mis on teatatud vaid hüdroklorotiasiidi kasutamisel

<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 pööratustunne, rahutus
<i>Silma kahjustused:</i>	Teadmata:	mööduv hägusnägemine, ksantopsia, äge müopia ja sekundaarne äge suletudnurga glaukoom, silma soonkesta efusioon
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	Väga harv	äge respiratoorse distressi sündroom (vt lõik 4.4)
	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, neerutalitluse 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>Lihaste, luustiku 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
<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)</i>	Teadmata:	mitte-melanoomne nahavähk (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom)

Mitte-melanoomne nahavähk

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi ja mitte-melanoomse nahavähi vahel (vt ka lõigud 4.4 ja 5.1).

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 seliliasendisse, 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 rühm: angiotensiin-II retseptori blokaatorid (arb) ja diureetikumid, ATC-kood: C09DA04

Toimemehhanism

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva on angiotensiin II retseptori antagonisti irbesartaani ja tiasiiddiureetikumi 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 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 tiasiiddiureetikum. 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 ööpäevas 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 irbesartaan/hüdroklorotiasiid 150 mg/12,5 mg minimaalse ja maksimaalse vererõhulanguse suhe 100%. Vastuvõtu ajal mansettaparaadiga mõõdetud minimaalse ja maksimaalse vererõhulanguse suhe oli irbesartaan/hüdroklorotiasiid 150 mg/12,5 mg ja irbesartaan/hüdroklorotiasiid 300 mg/12,5 mg puhul vastavalt 68% ja 76%. Manustamisel üks kord ööpäevas 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 Zentiva'ga 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 irbesartaan/hüdroklorotiasiidile 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 ööpäevas), on antihüpertensiivne toime mustanahalistele patsientidele lähedane mitte-mustanahalistega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Raske hüpertensiooni (defineeritud kui SeDBP $\geq$ 110 mmHg) esmases ravis hinnati irbesartaan/hüdroklorotiasiidi 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 $\geq$ 65-aastased ning vaid 2% olid $\geq$ 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 pööritustunne 2,8% ja 3,1% patsientidest.

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kahes suures juhuslikustatud, kontrollitud uuringus ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ebasoodsate tulemuste riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Mitte-melanoomne nahavähk

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi ja mitte-melanoomse nahavähi vahel. Üks uuring hõlmas populatsiooni, milles oli 71 533 basaalarakk-kartsinoomi juhtu ja 8 629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontroll-isikuga. Hüdroklorotiasiidi suure kasutatud koguannuse (kumulatiivne annus $\geq 50\,000$ mg) kohandatud šansside suhe basaalarakk-kartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% usaldusvahemik: 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi tekkeks oli 3,98 (95% usaldusvahemik: 3,68...4,31). Nii basaalarakk-kartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi tekke korral täheldati selget seost ravimi kumulatiivse annusega. Teises uuringus täheldati võimalikku seost huulevähi (lamerakk-kartsinoom) ja hüdroklorotiasiidiga kokkupuute vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati üldpopulatsiooni 63 067 kontroll-isikuga. Uuringus tuvastati kumulatiivsest annusest sõltuv seos hüdroklorotiasiidi ja huulevähi vahel kohandatud šansside suhtega 2,1 (95% usaldusvahemik: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel (~25 000 mg) šansside suhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega (~100 000 mg) šansside suhtega 7,7 (5,7...10,5; vt ka lõik 4.4).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani koosmanustamine ei mõjuta kummagi komponendi farmakokineetikat.

Imendumine

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

Jaotumine

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

Lineaarsus/mittelineaarsus

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 ööpäeva 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 (≥ 65 -aastastel) kui noorematel isikutel (18...40 aastastel). Lõplik poolväärtusaeg ei olnud märkimisväärselt muutunud. Eakatel ei ole vaja annust kohandada. Hüdroklorotiasiidi keskmine plasma poolväärtusaeg varieerub 5...15 tunnini.

Biotransformatsioon

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 (ligikaudu 6%). *In vitro* uuringud näitavad, et irbesartaan oksüdeeritakse peamiselt tsütokroom P450 isoensüümi CYP2C9, tühisel määral ka CYP3A4 poolt.

Eritumine

Irbesartaan ja selle metaboliidid erituvad nii sapi kui neerude kaudu. Nii peroraalsel kui ka intravenoossel ^{14}C irbesartaani manustamisel, on ligikaudu 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.

Neerukahjustus

Irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt neerukahjustusega või hemodialüüsitavatel patsientidel. Irbesartaan ei ole hemodialüüsiga organismist eemaldatav. Patsientidel kreatiniinikliirensiga < 20 ml/min, pikeneb hüdroklorotiasiidi poolväärtusaeg vereplasmas 21 tunnini.

Maksakahjustus

Irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt kerge kuni mõõduka 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 inimesel ei täheldatud. Järgmisi muutusi, mida täheldati rottidel ja makaakidel, kellele manustati irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonis annustes 10/10 mg/kg ööpäevas ja 90/90 mg/kg ööpäevas, täheldati ka ühega neist kahest ravimist eraldi manustatuna ja/või tekkisid need sekundaarselt vererõhulangusele (märkimisväärsed toksikoloogilisi koostoimeid ei täheldatud):

- neerude muutused, mida iseloomustab urea ja kreatiniini seerumikontsentratsiooni kerge tõus ja jukstaglomerulaaraparaadi hüperplasia/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 maolimaskesta nekroosikoldeid 6-kuulises toksilisuse uuringus irbesartaaniga annuses 90 mg/kg ööpäevas, hüdroklorotiasiidiga annuses 90 mg/kg ööpäevas ja irbesartaan/hüdroklorotiasiidiga 10/10 mg/kg ööpäevas. 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, sest 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 ebanormaalset süsteemset või sihtorganile toksilist toimet ilmnenu. Mittekliinilistes ohutusuuuringutes 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 uurea 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.

Isegi irbesartaani toksilisust tekitavad suukaudsed annused (50-650 mg/kg/ööpäevas) ei mõjutanud uuringutes isaste ja emaste rottide fertiilsust ning sigimisjõudlust, sealhulgas suremust suurima annuse korral. Ei täheldatud märkimisväärset mõju kollaskehade arvule, implantaadile või elusloodetele. Irbesartaan ei mõjutanud järglaste elulemust, arengut või reproduksiooni. Loomkatsed näitasid, et radioaktiivselt märgistatud irbesartaani võib leida rottide ja küülikute loodetes. Irbesartaan eritub imetavate rottide piima. Loomkatsed irbesartaaniga näitasid roti lootel mööduvat toksilist toimet (neeruvaagna suurenenud kavitatsioon, hüdroureeter 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

Mõnes katsemudelil leiti ebakindlaid tõendeid genotoksilisusest või kartsinogeensusest.

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
karnaubavaha

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

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 on 14 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.
Pakendis on 28 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.
Pakendis 30 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistrites.
Pakendis on 56 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.
Pakendis on 84 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.
Pakendis 90 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistrites.
Pakendis on 98 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.
Pakendis on 56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium üheannuselises perforeeritud blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tšehhi

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. jaanuar 2007
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27. veebruar 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

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

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

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tšehhi

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. TOIMEAINETE SISALDUS

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

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab ka laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tšehhi

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Zentiva k.s.

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

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. TOIMEAINETE SISALDUS

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

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab ka laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tšehhi

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Zentiva k.s.

3. KÕLBЛИKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

14-28-56-98 tabletti:

E
T
K
N
R
L
P

56 x 1 tabletti

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. TOIMEAINETE SISALDUS

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

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab ka laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tšehhi

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Zentiva k.s.

3. KÕLBЛИKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

14-28-56-84-98 tabletti:

E
T
K
N
R
L
P

30 - 56 x 1 - 90 tabletti

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. TOIMEAINETE SISALDUS

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

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab ka laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tšehhi

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Zentiva k.s.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

14-28-56-84-98 tabletti:

E
T
K
N
R
L
P

30 - 56 x 1 - 90 tabletti

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. TOIMEAINETE SISALDUS

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

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab ka laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tšehhi

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Zentiva k.s.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

14-28-56-84-98 tabletti:

E
T
K
N
R
L
P

30 - 56 x 1 - 90 tabletti

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

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

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- 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 haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kasutamist
3. Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ja milleks seda kasutatakse

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva koostisse kuuluvat aktiivset toimeainet alandavad vererõhku koos võetuna efektiivsemalt kui eraldi võetuna.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't 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 Zentiva kasutamist

Ärge kasutage Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't

- kui olete irbesartaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- 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 Zentiva kasutamist - vt lõiku rasedus),
- kui teil on **raske maksa- või neerukahjustus**,
- kui teil on **raskusi urineerimisega**,
- kui teie arst leiab, et teil on **veres püsivalt kõrge kaltsiumi või madal kaaliumi tase**,
- **kui teil on suhkurtõbi (diabeet) või neerutalitluse häire** ja te saate ravi vererõhku langetava ravimiga, mis sisaldab aliskireeni.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva võtmist pidage nõu oma arstiga **kui järgnev 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 teie vere suhkrusisaldus on väike (sümptomid võivad olla muuhulgas higistamine, nõrkus, nälg, pööratustunne, värisemine, peavalu, õhetus või kahvatus, tuimus, südamepekslemine), eriti kui teil ravitakse suhkurtõbe,
- kui teil on **erütematoosne luupus** (tuntud ka kui luupus või SLE),
- kui teil on **primaarne aldosteronism** (haigus, mille puhul on suurenenud hormooni aldosteroon produktsioon, selle tulemusena esineb naatriumi peetus ning vererõhk tõuseb),
- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:
 - AKE-inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid,
 - aliskireen;
- kui teil on olnud **nahavähk või kui teil tekib ravi ajal ootamatu nahamuutus**; ravi hüdroklorotiasiidiga, eriti pikaajaline ravi suurte annustega, võib suurendada teatud liiki naha- ja huulevähi riski (mitte-melanoomne nahavähk); ravi ajal Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva'ga kaitske oma nahka kokkupuute eest päikese ja UV-kiirgusega.
- kui teil on varasemalt pärast hüdroklorotiasiidi võtmist esinenud hingamis- või kopsuprobleeme (sealhulgas põletikku või kopsuvedelikku). Kui teil pärast Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva võtmist tekib raske õhupuudus või hingamisraskused, pöörduge kohe arsti poole.

Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres.

Vt ka teavet lõigus „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva’t ei tohi kasutada”.

Rääkige arstile, kui arvate end olevat rase (või planeerite rasestumist). Raseduse algul ei ole soovitatav Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva’t 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, lihasvalu või krampid, iiveldus, oksendamine või ebanormaalselt kiire südamelöögisagedus**, mis võivad olla hüdroklorotiasiidi (seda sisaldab Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva) 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 teile peab manustama anesteetikume**,
- kui teie **nägemine halveneb või tekib valu ühes või mõlemas silmas** Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva võtmise ajal. Need võivad olla silma soonkesta vedeliku kogunemise sümptomid (silma soonkesta efusioon) või silmasisese tõusnud rõhu (glaukooma) sümptomid ja need võivad tekkida mõne tunni kuni mõne nädala vältel pärast Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva võtmist. Ravimata jätmisel võib see põhjustada püsivat nägemise kaotust. Teil võib olla selleks suurem risk, kui teil on varem olnud allergiat penitsilliini või sulfoonamiidi suhtes. Te peate lõpetama Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kasutamise ja pöörduma koheselt arsti poole.

Selles ravimis sisalduv hüdroklorotiasiid võib anda positiivse dopinguproovi.

Rääkige arstiga, kui teil tekib kõhuvalu, iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus pärast Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva võtmist. Teie arst otsustab edasise ravi üle. Ärge lõpetage Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva võtmist ise.

Lapsed ja noorukid

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't ei tohi manustada lastele ja noorukitele (vanuses kuni 18 aastat).

Muud ravimid ja Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

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

Teie arst võib muuta teie ravimi annust ja/või rakendada teisi ettevaatusabinõusid: kui te võtate AKE-inhibiitorit või aliskireeni (vt ka teavet lõikudes „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't ei tohi kasutada“ ja „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

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,
- suhkruhaiguse ravimeid (suukaudseid preparaate nagu repagliniid või insuliine),
- karbamasepiin (epilepsia raviks kasutatav ravim).

Teie raviarsti jaoks on tähtis teada, kas kasutate teisi ravimeid alandamaks oma vererõhku, glükokortikosteroide, vähiraviks mõeldud ravimeid, valuvaigisteid, artriidiravimeid, kolestüramiini või kolestipool vaikusid vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva koos toidu ja joogiga

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't võib võtta koos toiduga või ilma.

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

Rasedus, imetamine ja viljakus

Rasedus

Rääkige arstile, kui arvate end olevat rase (või planeerite rasestumist). Arst soovib üldjuhul lõpetada Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva võtmise enne kui rasestute või niipea kui olete jäänud rasedaks ja määrab tavaliselt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva asemel mõne teise ravimi, sest Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't ei soovitata kasutada raseduse varajases järgus ning seda ei tohi kasutada pärast 3 raseduskuud, sest võib põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele kasutamisel pärast kolmandat raseduskuud.

Imetamine

Pidage nõu oma arstiga, kui toidate last rinnapiimaga või kavatsete alustada rinnapiimaga toitmist. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't ei soovitata rinnapiimaga toitvatele emadele ning arst võib soovitada teile mõne muu ravimi, kui soovite last rinnapiimaga toita, eriti kui tegemist on vastsündinu või enneaegse imikuga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Vererõhu ravi ajal võib siiski mõnikord tekkida pööratustunne ja väsimus. Kui te tunnete neid tekkivat, siis pidage enne autojuhtimist või masinate käsitlemist arstiga nõu.

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sisaldab naatriumi. Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't kasutada

Võtke seda ravimit alati täpselt nii nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annus

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva soovitatav annus on üks või kaks tabletti päevas. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't kirjutab arst teile välja tavaliselt sel juhul, kui eelnev ravi ei alandanud teie vererõhku piisavalt. Arst informeerib teid, kuidas eelnevalt ravilt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kasutamisele üle minna.

Manustamisviis

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva on suukaudseks kasutamiseks. Neelake tablett koos piisava koguse vedelikuga (nt üks klaas vett). Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't võib võtta koos toiduga või ilma. Püüdke võtta oma ööpäevane annus igal päeval samal ajal. Oluline on võtta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't niikaua, kuni arst ei ole otsustanud teisiti.

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

Kasutamine lastel ja noorukitel

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ei tohi ei tohi manustada lastele, kes on nooremad kui 18 aastat. Kui laps neelas mõne tableti, siis peate sellest kohe arstile teatama.

Kui te võtate Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't rohkem kui ette nähtud

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

Kui te unustate Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't 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 see ravim 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 Zentiva kasutamine ja võtke koheselt ühendust arstiga.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgnevalt:

sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st;

aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st;

harv: võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st.
väga harv: võib esineda kuni 1 inimesel 10000-st.

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

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

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

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

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 100-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 pärast Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva turuletulekut

Mõnedest kõrvaltoimetest on teatatud pärast Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva turuletulekut.

Nendeks teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimeteks on: peavalu, kumin kõrvus, köha, 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. Aeg-ajalt on teatud ikteruse juhtudest (naha ja/või silmavalgete kollaseks muutumine).

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

Ainult irbesartaaniga seotud kõrvaltoimed

Lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele on teatatud ka valust rindkeres, rasketest allergilistest reaktsioonidest (anafülaktiline šokk), punaste vereliblede arvu vähenemisest (aneemia, mille sümptomid on muuhulgas väsimus, peavalu, õhupuudus füüsilisel pingutusel, pööritustunne ja kahvatus), trombotsüütide (verehüübimiseks vajalikud vererakud) arvu vähenemisest ja veresuhkrusisalduse vähenemisest.

Harv (kuni 1 inimesel 1000-st):

- Soole angioödeem: sooleturse, millega kaasnevad sellised sümptomid nagu kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus.

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 kaasnevad 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; kusihahe sisalduse suurenemine veres, mis võib põhjustada podagrat.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10000-st):

- äge respiratoorne distress (sümptomid on raske õhupuudus, palavik, nõrkus ja segasus).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

naha- ja huulevähk (mitte-melanoomne nahavähk); suurenenud silmarõhust tingitud nägemise halvenemine või valu silmades (silma soonkesta vedeliku kogunemise (silma soonkesta efusiooni) või ägeda suletud nurga glaukoomi võimalikud sümptomid).

Teadaolevalt võivad hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimed sagedana hüdroklorotiasiidi suuremate annuste kasutamisel.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sisaldab

- Toimeained on irbesartaan ja hüdroklorotiasiid. Iga Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/ 12,5 mg tablett sisaldab 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.
- Teised koostisosad on mikrokristalne tselluloos, naatriumkroskarmelloos, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat, kolloidne ränidioksiid, preželatiniseeritud maisitärklis, punane ja kollane raudoksiid (E172). Vt lõik 2, „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sisaldab laktoosi“.

Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva välja näeb ja pakendi sisu

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

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tšehhi

Tootja

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

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

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 277 80890
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.

Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

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

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- 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 haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kasutamist
3. Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ja milleks seda kasutatakse

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva koostisse kuuluvat aktiivset toimeainet alandavad vererõhku koos võetuna efektiivsemalt kui eraldi võetuna.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't 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 Zentiva kasutamist

Ärge kasutage Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't

- kui olete irbesartaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- 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 Zentiva kasutamist - vt lõiku rasedus),
- kui teil on **raske maksa- või neerukahjustus**,
- kui teil on **raskusi urineerimisega**,
- kui teie arst leiab, et teil on **veres püsivalt kõrge kaltsiumi või madal kaaliumi tase**,
- **kui teil on suhkurtõbi (diabeet) või neerutalitluse häire** ja te saate ravi vererõhku langetava ravimiga, mis sisaldab aliskireeni.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva võtmist pidage nõu oma arstiga **kui järgnev 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 teie veresuhkrusisaldus on väike (sümptomid võivad olla muuhulgas higistamine, nõrkus, nälg, pööratustunne, värisemine, peavalu, õhetus või kahvatus, tuimus, südamepekslemine), eriti kui teil ravitakse suhkurtõbe,
- 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),
- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:
 - AKE-inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid,
 - aliskireen;
- kui teil on olnud **nahavähk või kui teil tekib ravi ajal ootamatu nahamuutus**; ravi hüdroklorotiasiidiga, eriti pikaajaline ravi suurte annustega, võib suurendada teatud liiki naha- ja huulevähi riski (mitte-melanoomne nahavähk); ravi ajal Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva'ga kaitske oma nahka kokkupuute eest päikese ja UV-kiirgusega.
- kui teil on varasemalt pärast hüdroklorotiasiidi võtmist esinenud hingamis- või kopsuprobleeme (sealhulgas põletikku või kopsuvedelikku). Kui teil pärast Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva võtmist tekib raske õhupuudus või hingamisraskused, pöörduge kohe arsti poole.

Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres.

Vt ka teavet lõigus „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva’t ei tohi kasutada”.

Rääkige arstile, kui arvate end olevat rase (või planeerite rasedumist). Raseduse algul ei ole soovitatav Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva’t 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, lihasvalu või krambid, iiveldus, oksendamine või ebanormaalselt kiire südamelöögisagedus**, mis võivad olla hüdroklorotiasiidi (seda sisaldab Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva) 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 **teile peab manustama anesteetikume**,
- kui teil tekib **nägemise halvenemine või valu ühes või mõlemas silmas** Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva võtmise ajal. Need võivad olla silma soonkesta vedeliku kogunemise sümptomid (silma soonkesta efusioon) või silmasisese rõhu (glaukoom) sümptomid ja need võivad tekkida mõne tunni kuni mõne nädala vältel pärast Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva võtmist. Ravimata jätmisel võib see põhjustada püsivat nägemise kaotust. Teil võib olla selleks suurem risk, kui teil on varem olnud allergiat penitsilliini või sulfoonamiidi suhtes. Te peate lõpetama Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kasutamise ja pöörduma koheselt arsti poole.

Selles ravimis sisalduv hüdroklorotiasiid võib anda positiivse dopinguproovi.

Rääkige arstiga, kui teil tekib kõhuvalu, iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus pärast Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva võtmist. Teie arst otsustab edasise ravi üle. Ärge lõpetage Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva võtmist ise.

Lapsed ja noorukid

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't ei tohi manustada lastele ja noorukitele (vanuses kuni 18 aastat).

Muud ravimid ja Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

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

Teie arst võib muuta teie ravimi annust ja/või rakendada teisi ettevaatusabinõusid: kui te võtate AKE-inhibiitorit või aliskireeni (vt ka teavet lõikudes „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't ei tohi kasutada“ ja „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

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,
- suhkruhaiguse ravimeid (suukaudseid preparaate, nagu repagliniid või insuliine),
- karbamasepiin (epilepsia raviks kasutatav ravim).

Teie raviarsti jaoks on tähtis teada, kas kasutate teisi ravimeid alandamaks oma vererõhku, glükokortikosteroide, vähiraviks mõeldud ravimeid, valuvaigisteid, artriidiravimeid, kolestüramiini või kolestipool vaikusid vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva koos toidu ja joogiga

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't võib võtta koos toiduga või ilma.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva koostises oleva hüdroklorotiasidi tõttu võib alkoholi tarvitamisel samaaegselt selle ravimi kasutamisega tekkida tavalisest tugevam peapööritus, seda eriti istuvast asendist püsti tõusmisel.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Rasedus

Rääkige arstile, kui arvate end olevat rase (või planeerite rasestumist). Arst soovib üldjuhul lõpetada Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva võtmise enne kui rasestute või niipea kui olete jäänud rasedaks ja määrab tavaliselt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva asemel mõne teise ravimi, sest Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't ei soovitata kasutada raseduse varajases järgus ning seda ei tohi kasutada pärast 3 raseduskuud, sest võib põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele kasutamisel pärast kolmandat raseduskuud.

Imetamine

Pidage nõu oma arstiga, kui toidate last rinnapiimaga või kavatsete alustada rinnapiimaga toitmist. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't ei soovitata rinnapiimaga toitvatele emadele ning arst võib soovitada teile mõne muu ravimi, kui soovite last rinnapiimaga toita, eriti kui tegemist on vastsündinu või enneaegse imikuga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Vererõhu ravi ajal võib siiski mõnikord tekkida pööratustunne ja väsimus. Kui te tunnete neid tekkivat, siis pidage enne autojuhtimist või masinate käsitlemist arstiga nõu.

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sisaldab naatriumi. Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't kasutada

Võtke seda ravimit alati täpselt nii nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annus

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva soovitatav annus on üks või kaks tabletti päevas. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't kirjutab arst teile välja tavaliselt sel juhul, kui eelnev ravi ei alandanud teie vererõhku piisavalt. Arst informeerib teid, kuidas eelnevalt ravilt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kasutamisele üle minna.

Manustamisviis

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva on suukaudseks kasutamiseks. Neelake tablett koos piisava koguse vedelikuga (nt üks klaas vett). Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't võib võtta koos toiduga või ilma. Püüdke võtta oma ööpäevane annus igal päeval samal ajal. Oluline on võtta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't niikaua, kuni arst ei ole otsustanud teisiti.

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

Kasutamine lastel ja noorukitel

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't ei tohi ei tohi manustada lastele, kes on nooremad kui 18 aastat. Kui laps neelas mõne tableti, siis peate sellest kohe arstile teatama.

Kui te võtate Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't rohkem kui ette nähtud

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

Kui te unustate Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't 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 see ravim 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 Zentiva kasutamine ja võtke koheselt ühendust arstiga.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgnevalt:
sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st;

aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st;
harv: võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st;
väga harv: võib esineda kuni 1 inimesel 10000-st.

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

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

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

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

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 100-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 pärast Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva turuletulekut

Mõnedest kõrvaltoimetest on teatatud pärast Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva turuletulekut. Nendeks teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimeteks on: peavalu, kumin kõrvus, köha, maitsetundlikkuse häired, seedehäired, liiges- ja lihaskrambid, maksa- ja neerutalitluse häired, kaaliumisisalduse suurenemine veres ja allergilised reaktsioonid nagu lööve, nõgestõbi, näo, huulte, suu, keele või kõri turse. Aeg-ajalt on teatud ikteruse juhtudest (naha ja/või silmavalgete kollaseks muutumine).

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

Ainult irbesartaaniga seotud kõrvaltoimed

Lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele on teatatud ka valust rindkeres, rasketest allergilistest reaktsioonidest (anafülaktiline šokk), punaste vereliblede arvu vähenemisest (aneemia, mille sümptomid on muuhulgas väsimus, peavalu, õhupuudus füüsilisel pingutusel, pööritustunne ja kahvatus), trombotsüütide (verehüübimiseks vajalikud vererakud) arvu vähenemisest ja veresuhkrusisalduse vähenemisest.

Harv (kuni 1 inimesel 1000-st):

- soole angioödeem: sooleturse, millega kaasnevad sellised sümptomid nagu kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus.

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 kaasnevad 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 ja 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.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10000-st):

- äge respiratoorne distress (sümptomid on raske õhupuudus, palavik, nõrkus ja segasus).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

naha- ja huulevähk (mitte-melanoomne nahavähk); silmarõhu tõusust tingitud nägemise halvenemine või valu silmades (silma soonkesta vedeliku kogunemise (silma soonkesta efusiooni) või ägeda suletud nurga glaukoomi võimalikud sümptomid).

Teadaolevalt võivad hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimed sagedana hüdroklorotiasiidi suuremate annuste kasutamisel.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sisaldab

- Toimeained on irbesartaan ja hüdroklorotiasiid. Iga Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/ 12,5 mg tablett sisaldab 300 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.
- Teised koostisosad on mikrokristalne tselluloos, naatriumkroskarmelloos, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat, kolloidne ränidioksiid, preželatiniseeritud maisitärklis, punane ja kollane raudoksiid (E172). Vt lõik 2, „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sisaldab laktoosi“.

Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva välja näeb ja pakendi sisu

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 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.

Müügiloa hoidja

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tšehhi

Tootja

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

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

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2778 0890
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.

Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

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

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- 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 haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kasutamist
3. Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ja milleks seda kasutatakse

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva koostisse kuuluvat aktiivset toimeainet alandavad vererõhku koos võetuna efektiivsemalt kui eraldi võetuna.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't 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 Zentiva kasutamist

Ärge kasutage Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't

- kui olete irbesartaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- 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 Zentiva kasutamist - vt lõiku rasedus),
- kui teil on **raske maksa- või neerukahjustus**,
- kui teil on **raskusi urineerimisega**,
- kui teie arst leiab, et teil on **veres püsivalt kõrge kaltsiumi või madal kaaliumi tase**,
- **kui teil on suhkurtõbi (diabeet) või neerutalitluse häire** ja te saate ravi vererõhku langetava ravimiga, mis sisaldab aliskireeni.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva võtmist pidage nõu oma arstiga **kui järgnev 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 teie vere suhkrusisaldus on väike (sümptomid võivad olla muuhulgas higistamine, nõrkus, nälg, pööratustunne, värisemine, peavalu, õhetus või kahvatus, tuimus, südamepekslemine), eriti kui teil ravitakse suhkurtõbe,
- kui teil on **erütematoosne luupus** (tuntud ka kui luupus või SLE),
- kui teil on **primaarne aldosteronism** (haigus, mille puhul on suurenenud hormooni aldosteroon produktsioon, selle tulemusena esineb naatriumi peetus ning vererõhk tõuseb),
- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:
 - AKE-inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid,
 - aliskireen;
- kui teil on olnud **nahavähk või kui teil tekib ravi ajal ootamatu nahamuutus**; ravi hüdroklorotiasiidiga, eriti pikaajaline ravi suurte annustega, võib suurendada teatud liiki naha- ja huulevähi riski (mitte-melanoomne nahavähk); ravi ajal Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva'ga kaitske oma nahka kokkupuute eest päikese ja UV-kiirgusega.
- kui teil on varasemalt pärast hüdroklorotiasiidi võtmist esinenud hingamis- või kopsuprobleeme (sealhulgas põletikku või kopsuvedelikku). Kui teil pärast Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva võtmist tekib raske õhupuudus või hingamisraskused, pöörduge kohe arsti poole.

Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres.

Vt ka teavet lõigus „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva’t ei tohi kasutada”.

Rääkige arstile, kui arvate end olevat rase (või planeerite rasestumist). Raseduse algul ei ole soovitatav Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva’t 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 Zentiva) 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 teile peab manustama anesteetikume**,
- kui teil tekib **nägemise halvenemine või valu ühes või mõlemas silmas** Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva võtmise ajal. Need võivad olla silma soonkesta vedeliku kogunemise sümptomid (silma soonkesta efusioon) või silmasisese tõusnud rõhu (glaukoom) sümptomid ja need võivad tekkida mõne tunni kuni mõne nädala vältel pärast Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva võtmist. Ravimata jätmisel võib see põhjustada püsivat nägemise kaotust. Teil võib olla selleks suurem risk, kui teil on varem olnud allergiat penitsilliini või sulfoonamiidi suhtes. Te peate lõpetama Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kasutamise ja pöörduma koheselt arsti poole.

Selles ravimis sisalduv hüdroklorotiasiid võib anda positiivse dopinguproovi.

Rääkige arstiga, kui teil tekib kõhuvalu, iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus pärast Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva võtmist. Teie arst otsustab edasise ravi üle. Ärge lõpetage Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva võtmist ise.

Lapsed ja noorukid

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't ei tohi manustada lastele ja noorukitele (vanuses kuni 18 aastat).

Muud ravimid ja Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

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

Teie arst võib muuta teie ravimi annust ja/või rakendada teisi ettevaatusabinõusid: kui te võtate AKE-inhibiitorit või aliskireeni (vt ka teavet lõikudes „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't ei tohi kasutada“ ja „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

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,
- suhkruhaiguse ravimeid (suukaudseid preparaate, nagu repagliniid või insuliin),
- karbamasepiin (epilepsia raviks kasutatav ravim).

Teie raviarsti jaoks on tähtis teada, kas kasutate teisi ravimeid alandamaks oma vererõhku, glükokortikosteroide, vähiraviks mõeldud ravimeid, valuvaigisteid, artriidiravimeid, kolestüramiini või kolestipool vaikusid vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva koos toidu ja joogiga

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't võib võtta koos toiduga või ilma.

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

Rasedus, imetamine ja viljakus

Rasedus

Rääkige arstile, kui arvate end olevat rase (või planeerite rasestumist). Arst soovib üldjuhul lõpetada Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva võtmise enne kui rasestute või niipea kui olete jäänud rasedaks ja määrab tavaliselt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva asemel mõne teise ravimi, sest Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't ei soovitata kasutada raseduse varajases järgus ning seda ei tohi kasutada pärast 3 raseduskuud, sest võib põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele kasutamisel pärast kolmandat raseduskuud.

Imetamine

Pidage nõu oma arstiga, kui toidate last rinnapiimaga või kavatsete alustada rinnapiimaga toitmist. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't ei soovitata rinnapiimaga toitvatele emadele ning arst võib soovitada teile mõne muu ravimi, kui soovite last rinnapiimaga toita, eriti kui tegemist on vastsündinu või enneaegse imikuga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Vererõhu ravi ajal võib siiski mõnikord tekkida pööratustunne ja väsimus. Kui te tunnete neid tekkivat, siis pidage enne autojuhtimist või masinate käsitlemist arstiga nõu.

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sisaldab naatriumi. Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't kasutada

Võtke seda ravimit alati täpselt nii nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annus

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva soovitatav annus on üks või kaks tabletti päevas. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't kirjutab arst teile välja tavaliselt sel juhul, kui eelnev ravi ei alandanud teie vererõhku piisavalt. Arst informeerib teid, kuidas eelnevalt ravilt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kasutamisele üle minna.

Manustamisviis

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva on suukaudseks kasutamiseks. Neelake tablett koos piisava koguse vedelikuga (nt üks klaas vett). Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't võib võtta koos toiduga või ilma. Püüdke võtta oma ööpäevane annus igal päeval samal ajal. Oluline on võtta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't niikaua, kuni arst ei ole otsustanud teisiti.

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

Kasutamine lastel ja noorukitel

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ei tohi ei tohi manustada lastele, kes on nooremad kui 18 aastat. Kui laps neelas mõne tableti, siis peate sellest kohe arstile teatama.

Kui te võtate Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't rohkem kui ette nähtud

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

Kui te unustate Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't 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 see ravim 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 Zentiva kasutamine ja võtke koheselt ühendust arstiga.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgnevalt:

sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st;

aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st;

harv: võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st;
väga harv: võib esineda kuni 1 inimesel 10000-st.

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

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

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

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

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 100-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 pärast Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva turuletulekut

Mõnedest kõrvaltoimetest on teatatud pärast Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva turuletulekut.

Nendeks teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimeteks on: peavalu, kumin kõrvus, köha, 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. Aeg-ajalt on teatud ikteruse juhtudest (naha ja/või silmavalgete kollaseks muutumine).

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

Ainult irbesartaaniga seotud kõrvaltoimed

Lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele on teatatud ka valust rindkeres, rasketest allergilistest reaktsioonidest (anafülatiline šokk), punaste vereliblede arvu vähenemisest (aneemia, mille sümptomid on muuhulgas väsimus, peavalu, õhupuudus füüsilisel pingutusel, pööritustunne ja kahvatus), trombotsüütide (verehüübimiseks vajalikud vererakud) arvu vähenemisest ja veresuhkruisalduse vähenemisest.

Harv (kuni 1 inimesel 1000-st):

- soole angioödeem: sooleturse, millega kaasnevad sellised sümptomid nagu kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus.

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 kaasnevad 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; lihasnõrkus ja lihaskrambid; südame löögisageduse muutus; vererõhu langus kehaasendi muutmisel;

süljenäärmete turse; vere suhkrusisalduse suurenemine; suhkur uriinis; teatud lipiidide sisalduse suurenemine veres; kusihaape sisalduse suurenemine veres, mis võib põhjustada podagrat.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10000-st):

- äge respiratoorne distress (sümptomid on raske õhupuudus, palavik, nõrkus ja segasus).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

naha- ja huulevähk (mitte-melanoomne nahavähk); tõusnud silmarõhust tingitud nägemise halvenemine või valu silmades (silma soonkesta vedeliku kogunemise (silma soonkesta efusiooni) või ägeda suletud nurga glaukoomi võimalikud sümptomid).

Teadaolevalt võivad hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimed sagedamini esineda hüdroklorotiasiidi suuremate annuste kasutamisel.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sisaldab

- Toimeained on irbesartaan ja hüdroklorotiasiid. Iga Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/ 12,5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.
- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, mikrokristalne tselluloos, naatriumkroskarmelloos, hüpromelloos, ränidioksiid, magneesiumstearaat, titaandioksiid, makrogool 3000, punane ja kollane raudoksiid, karnaubavaha. Vt lõik 2, „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sisaldab laktoosi“.

Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva välja näeb ja pakendi sisu

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tablett on virsikuvärvi, kaksikkumer, ovaalne, sissepressitud südamekujuga ühel poolel ja sissegraveeritud number 2875 teisel poolel.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud 14, 28, 30, 56, 84, 90 või 98 tableti kaupa blisterpakendisse. Haiglata jaoks on saadaval ka üheannuselised perforatsiooniga blisterpakendid 56 tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tšehhi

Tootja

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

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

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

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tšehhi

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2778 0890
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS

Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

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

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- 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 haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kasutamist
3. Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ja milleks seda kasutatakse

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva koostisse kuuluvat aktiivset toimeainet alandavad vererõhku koos võetuna efektiivsemalt kui eraldi võetuna.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't 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 Zentiva kasutamist

Ärge kasutage Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't

- kui olete irbesartaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- 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 Zentiva kasutamist - vt lõiku rasedus),
- kui teil on **raske maksa- või neerukahjustus**,
- kui teil on **raskusi urineerimisega**,
- kui teie arst leiab, et teil on **veres püsivalt kõrge kaltsiumi või madal kaaliumi tase**,
- **kui teil on suhkurtõbi (diabeet) või neerutalitluse häire** ja te saate ravi vererõhku langetava ravimiga, mis sisaldab aliskireeni.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva võtmist pidage nõu oma arstiga **kui järgnev 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 teie vere suhkrusisaldus on madal (sümptomid võivad olla muuhulgas higistamine, nõrkus, nälg, pööritustunne, värisemine, peavalu, õhetus või kahvatus, tuimus, südamepekslemine), eriti kui teil ravitakse suhkurtõbe,
- 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),
- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:
 - AKE-inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid,
 - aliskireen;
- kui teil on olnud **nahavähk või kui teil tekib ravi ajal ootamatu nahamuutus**; ravi hüdroklorotiasiidiga, eriti pikaajaline ravi suurte annustega, võib suurendada teatud liiki naha- ja huulevähi riski (mitte-melanoomne nahavähk); ravi ajal Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva'ga kaitske oma nahka kokkupuute eest päikese ja UV-kiirgusega.
- kui teil on varasemalt pärast hüdroklorotiasiidi võtmist esinenud hingamis- või kopsuprobleeme (sealhulgas põletikku või kopsuvedelikku). Kui teil pärast Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva võtmist tekib raske õhupuudus või hingamisraskused, pöörduge kohe arsti poole.

Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres.

Vt ka teavet lõigus „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva’t ei tohi kasutada”.

Rääkige arstile, kui arvate end olevat rase (või planeerite rasedumist). Raseduse algul ei ole soovitatav Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva’t 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, lihasvalu või krambid, iiveldus, oksendamine või ebanormaalselt kiire südamelöögisagedus**, mis võivad olla hüdroklorotiasiidi (seda sisaldab Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva) 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 teile peab manustama anesteetikume**,
- kui teil tekib **nägemise halvenemine või valu ühes või mõlemas silmas** Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva võtmise ajal. Need võivad olla silma soonkesta vedeliku kogunemise sümptomid (silma soonkesta efusioon) või silmasisese tõusnud rõhu (glaukoom) sümptomid ja need võivad tekkida mõne tunni kuni mõne nädala vältel pärast Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva võtmist. Ravimata jätmisel võib see põhjustada püsivat nägemise kaotust. Teil võib olla selleks suurem risk, kui teil on varem olnud allergiat penitsilliini või sulfoonamiidi suhtes. Te peate lõpetama Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kasutamise ja pöörduma koheselt arsti poole.

Selles ravimis sisalduv hüdroklorotiasiid võib anda positiivse dopinguproovi.

Rääkige arstiga, kui teil tekib kõhuvalu, iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus pärast Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva võtmist. Teie arst otsustab edasise ravi üle. Ärge lõpetage Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva võtmist ise.

Lapsed ja noorukid

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't ei tohi manustada lastele ja noorukitele (vanuses kuni 18 aastat).

Muud ravimid ja Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

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

Teie arst võib muuta teie ravimi annust ja/või rakendada teisi ettevaatusabinõusid: kui te võtate AKE-inhibiitorit või aliskireeni (vt ka teavet lõikudes „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't ei tohi kasutada“ ja „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

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,
- suhkruhaiguse ravimeid (suukaudseid preparaate nagu repagliniid või insuliine),
- karbamasepiin (epilepsia raviks kasutatav ravim).

Teie raviarsti jaoks on tähtis teada, kas kasutate teisi ravimeid alandamaks oma vererõhku, glükokortikosteroide, vähiraviks mõeldud ravimeid, valuvaigisteid, artriidiravimeid, kolestüramiini või kolestipool vaikusid vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva koos toidu ja joogiga

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't võib võtta koos toiduga või ilma.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva koostises oleva hüdroklorotiasidi tõttu võib alkoholi tarvitamisel samaaegselt selle ravimi kasutamisega tekkida tavalisest tugevam peapööritus, seda eriti istuvast asendist püsti tõusmisel.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Rasedus

Rääkige arstile, kui arvate end olevat rase (või planeerite rasestumist). Arst soovib üldjuhul lõpetada Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva võtmise enne kui rasestute või niipea kui olete jäänud rasedaks ja määrab tavaliselt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva asemel mõne teise ravimi, sest Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't ei soovitata kasutada raseduse varajases järgus ning seda ei tohi kasutada pärast 3 raseduskuud, sest võib põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele kasutamisel pärast kolmandat raseduskuud.

Imetamine

Pidage nõu oma arstiga, kui toidate last rinnapiimaga või kavatsete alustada rinnapiimaga toitmist. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't ei soovitata rinnapiimaga toitvatele emadele ning arst võib soovitada teile mõne muu ravimi, kui soovite last rinnapiimaga toita, eriti kui tegemist on vastsündinu või enneaegse imikuga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Vererõhu ravi ajal võib siiski mõnikord tekkida pööratustunne ja väsimus. Kui te tunnete neid tekkivat, siis pidage enne autojuhtimist või masinate käsitlemist arstiga nõu.

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sisaldab naatriumi. Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't kasutada

Võtke seda ravimit alati täpselt nii nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annus

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva soovitatav annus on üks või kaks tabletti päevas. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't kirjutab arst teile välja tavaliselt sel juhul, kui eelnev ravi ei alandanud teie vererõhku piisavalt. Arst informeerib teid, kuidas eelnevalt ravilt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kasutamisele üle minna.

Manustamisviis

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva on suukaudseks kasutamiseks. Neelake tablett koos piisava koguse vedelikuga (nt üks klaas vett). Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't võib võtta koos toiduga või ilma. Püüdke võtta oma ööpäevane annus igal päeval samal ajal. Oluline on võtta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't niikaua, kuni arst ei ole otsustanud teisiti.

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

Kasutamine lastel ja noorukitel

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ei tohi ei tohi manustada lastele, kes on nooremad kui 18 aastat. Kui laps neelas mõne tableti, siis peate sellest kohe arstile teatama.

Kui te võtate Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't rohkem kui ette nähtud

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

Kui te unustate Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't 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 see ravim 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 Zentiva kasutamine ja võtke koheselt ühendust arstiga.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgnevalt:
sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st;

aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st;
harv: võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st;
väga harv: võib esineda kuni 1 inimesel 10000-st.

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

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

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

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

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 100-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 pärast Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva turuletulekut

Mõnedest kõrvaltoimetest on teatatud pärast Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva turuletulekut. Nendeks teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimeteks on: peavalu, kumin kõrvus, köha, maitsetundlikkuse häired, seedehäired, liiges- ja lihasvalud, maksa- ja neerutalitluse häired, kaaliumisisalduse suurenemine veres ja allergilised reaktsioonid nagu lööve, nõgestõbi, näo, huulte, suu, keele või kõri turse. Aeg-ajalt on teatud ikteruse juhtudest (naha ja/või silmavalgete kollaseks muutumine).

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

Ainult irbesartaaniga seotud kõrvaltoimed

Lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele on teatatud ka valust rindkeres, rasketest allergilistest reaktsioonidest (anafülaktiline šokk), punaste vereliblede arvu vähenemisest (aneemia, mille sümptomid on muuhulgas väsimus, peavalu, õhupuudus füüsilisel pingutusel, pööritustunne ja kahvatus), trombotsüütide (verehüübimiseks vajalikud vererakud) arvu vähenemisest ja veresuhkrusisalduse vähenemisest.

Harv (kuni 1 inimesel 1000-st):

- soole angioödeem: sooleturse, millega kaasnevad sellised sümptomid nagu kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus.

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 kaasnevad 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;

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

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10000-st):

- äge respiratoorne distress (sümptomid on raske õhupuudus, palavik, nõrkus ja segasus).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

naha- ja huulevähk (mitte-melanoomne nahavähk); tõusnud silmarõhust tingitud nägemise halvenemine või valu silmades (silma soonkesta vedeliku kogunemise (silma soonkesta efusiooni) või ägeda suletud nurga glaukoomi võimalikud sümptomid).

Teadaolevalt võivad hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimed sagedana hüdroklorotiasiidi suuremate annuste kasutamisel.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sisaldab

- Toimeained on irbesartaan ja hüdroklorotiasiid. Iga Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/ 12,5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.
- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, mikrokristalne tselluloos, naatriumkroskarmelloos, hüpromelloos, ränidioksiid, magneesiumstearaat, titaandioksiid, makrogool 3000, punane ja kollane raudoksiid, karnaubavaha. Vt lõik 2, „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sisaldab laktoosi“.

Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva välja näeb ja pakendi sisu

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tablett on virsikuvärvi, kaksikkumer, ovaalne, sissepressitud südamekujuga ühel poolel ja sissegraveeritud number 2876 teisel poolel.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud 14, 28, 30, 56, 84, 90 või 98 tableti kaupa blisterpakendisse. Haiglate jaoks on saadaval ka üheannuselised perforeeritud blisterpakendid 56 tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tšehhi

Tootja

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

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

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

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tšehhi

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2778 0890
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS

Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

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

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- 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 haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kasutamist
3. Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ja milleks seda kasutatakse

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva koostisse kuuluvat aktiivset toimeainet alandavad vererõhku koos võetuna efektiivsemalt kui eraldi võetuna.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't 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 Zentiva kasutamist

Ärge kasutage Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't

- kui olete irbesartaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- 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 Zentiva kasutamist - vt lõiku rasedus),
- kui teil on **raske maksa- või neerukahjustus**,
- kui teil on **raskusi urineerimisega**,
- kui teie arst leiab, et teil on **veres püsivalt kõrge kaltsiumi või madal kaaliumi tase**,
- **kui teil on suhkurtõbi (diabeet) või neerutalitluse häire** ja te saate ravi vererõhku langetava ravimiga, mis sisaldab aliskireeni.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva võtmist pidage nõu oma arstiga **kui järgnev 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 teie vere suhkrusisaldus on väike (sümptomid võivad olla muuhulgas higistamine, nõrkus, nälg, pööritustunne, värisemine, peavalu, õhetus või kahvatus, tuimus, südamepekslemine), eriti kui teil ravitakse suhkurtõbe,
- 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),
- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:
 - AKE-inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid,
 - aliskireen;
- kui teil on olnud **nahavähk või kui teil tekib ravi ajal ootamatu nahamuutus**; ravi hüdroklorotiasiidiga, eriti pikaajaline ravi suurte annustega, võib suurendada teatud liiki naha- ja huulevähi riski (mitte-melanoomne nahavähk); ravi ajal Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva'ga kaitske oma nahka kokkupuute eest päikese ja UV-kiirgusega.
- kui teil on varasemalt pärast hüdroklorotiasiidi võtmist esinenud hingamis- või kopsuprobleeme (sealhulgas põletikku või kopsuvedelikku). Kui teil pärast Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva võtmist tekib raske õhupuudus või hingamisraskused, pöörduge kohe arsti poole.

Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres.

Vt ka teavet lõigus „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva’t ei tohi kasutada”.

Rääkige arstile, kui arvate end olevat rase (või planeerite rasedumist). Raseduse algul ei ole soovitatav Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva’t 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, lihasvalu või krambid, iiveldus, oksendamine või ebanormaalselt kiire südamelöögisagedus**, mis võivad olla hüdroklorotiasiidi (seda sisaldab Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva) 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 teile peab manustama anesteetikume**,
- kui teil tekib **nägemise halvenemine või valu ühes või mõlemas silmas** Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva võtmise ajal. Need võivad olla silma soonkesta vedeliku kogunemise sümptomid (silma soonkesta efusioon) või silmasisese rõhu (glaukoom) sümptomid ja need võivad tekkida mõne tunni kuni mõne nädala vältel pärast Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva võtmist. Ravimata jätmisel võib see põhjustada püsivat nägemise kaotust. Teil võib olla selleks suurem risk, kui teil on varem olnud allergiat penitsilliini või sulfoonamiidi suhtes. Te peate lõpetama Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kasutamise ja pöörduma koheselt arsti poole.

Selles ravimis sisalduv hüdroklorotiasiid võib anda positiivse dopinguproovi.

Rääkige arstiga, kui teil tekib kõhuvalu, iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus pärast Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva võtmist. Teie arst otsustab edasise ravi üle. Ärge lõpetage Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva võtmist ise.

Lapsed ja noorukid

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't ei tohi manustada lastele ja noorukitele (vanuses kuni 18 aastat).

Muud ravimid ja Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

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

Teie arst võib muuta teie ravimi annust ja/või rakendada teisi ettevaatusabinõusid: kui te võtate AKE-inhibiitorit või aliskireeni (vt ka teavet lõikudes „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't ei tohi kasutada“ ja „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

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,
- suhkruhaiguse ravimeid (suukaudseid preparaate nagu repagliniid või insuliine),
- karbamasepiin (epilepsia raviks kasutatav ravim).

Teie raviarsti jaoks on tähtis teada, kas kasutate teisi ravimeid alandamaks oma vererõhku, glükokortikosteroide, vähiraviks mõeldud ravimeid, valuvaigisteid, artriidiravimeid, kolestüramiini või kolestipool vaikusid vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva koos toidu ja joogiga

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't võib võtta koos toiduga või ilma.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva koostises oleva hüdroklorotiasidi tõttu võib alkoholi tarvitamisel samaaegselt selle ravimi kasutamisega tekkida tavalisest tugevam peapööritus, seda eriti istuvast asendist püsti tõusmisel.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Rasedus

Rääkige arstile, kui arvate end olevat rase (või planeerite rasestumist). Arst soovib üldjuhul lõpetada Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva võtmise enne kui rasestute või niipea kui olete jäänud rasedaks ja määrab tavaliselt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva asemel mõne teise ravimi, sest Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't ei soovitata kasutada raseduse varajases järgus ning seda ei tohi kasutada pärast 3 raseduskuud, sest võib põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele kasutamisel pärast kolmandat raseduskuud.

Imetamine

Pidage nõu oma arstiga, kui toidate last rinnapiimaga või kavatsete alustada rinnapiimaga toitmist. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't ei soovitata rinnapiimaga toitvatele emadele ning arst võib soovitada teile mõne muu ravimi, kui soovite last rinnapiimaga toita, eriti kui tegemist on vastsündinu või enneaegse imikuga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Vererõhu ravi ajal võib siiski mõnikord tekkida pööratustunne ja väsimus. Kui te tunnete neid tekkivat, siis pidage enne autojuhtimist või masinate käsitlemist arstiga nõu.

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sisaldab naatriumi. Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't kasutada

Võtke seda ravimit alati täpselt nii nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annus

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva soovitatav annus on üks või kaks tabletti päevas. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't kirjutab arst teile välja tavaliselt sel juhul, kui eelnev ravi ei alandanud teie vererõhku piisavalt. Arst informeerib teid, kuidas eelnevalt ravilt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kasutamisele üle minna.

Manustamisviis

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva on suukaudseks kasutamiseks. Neelake tablett koos piisava koguse vedelikuga (nt üks klaas vett). Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't võib võtta koos toiduga või ilma. Püüdke võtta oma ööpäevane annus igal päeval samal ajal. Oluline on võtta Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't niikaua, kuni arst ei ole otsustanud teisiti.

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

Kasutamine lastel ja noorukitel

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentivat ei tohi ei tohi manustada lastele, kes on nooremad kui 18 aastat. Kui laps neelas mõne tableti, siis peate sellest kohe arstile teatama.

Kui te võtate Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't rohkem kui ette nähtud

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

Kui te unustate Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't 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 see ravim 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 Zentiva kasutamine ja võtke koheselt ühendust arstiga.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgnevalt:
sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st;

aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st;
herv: võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st;
väga harv: võib esineda kuni 1 inimesel 10000-st.

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

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

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

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

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 100-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 pärast Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva turuletulekut

Mõnedest kõrvaltoimetest on teatatud pärast Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva turuletulekut. Nendeks teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimeteks on: peavalu, kumin kõrvus, köha, maitsetundlikkuse häired, seedehäired, liiges- ja lihasvalud, maksa- ja neerutalitluse häired, kaaliumisisalduse suurenemine veres ja allergilised reaktsioonid nagu lööve, nõgestõbi, näo, huulte, suu, keele või kõri turse. Aeg-ajalt on teatud ikteruse juhtudest (naha ja/või silmavalgete kollaseks muutumine).

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

Ainult irbesartaaniga seotud kõrvaltoimed

Lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele on teatatud ka valust rindkeres, rasketest allergilistest reaktsioonidest (anafülaktiline šokk), punaste vereliblede arvu vähenemisest (aneemia, mille sümptomid on muuhulgas väsimus, peavalu, õhupuudus füüsilisel pingutusel, pööritustunne ja kahvatus), trombotsüütide (verehüübimiseks vajalikud vererakud) arvu vähenemisest ja veresuhkrusisalduse vähenemisest.

Harv (kuni 1 inimesel 1000-st):

- soole angioödeem: sooleturse, millega kaasnevad sellised sümptomid nagu kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus.

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 kaasnevad 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; lihasnõrkus ja 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.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10000-st):

- äge respiratoorne distress (sümptomid on raske õhupuudus, palavik, nõrkus ja segasus).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

naha- ja huulevähk (mitte-melanoomne nahavähk); tõusnud silmarõhust tingitud nägemise halvenemine või valu silmades (silma soonkesta vedeliku kogunemise (silma soonkesta efusiooni) või ägeda suletud nurga glaukoomi võimalikud sümptomid).

Teadaolevalt võivad hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimed sagedana hüdroklorotiasiidi suuremate annuste kasutamisel.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sisaldab

- Toimeained on irbesartaan ja hüdroklorotiasiid. Iga Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/ 25 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg irbesartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.
- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, mikrokristalne tselluloos, naatriumkroskarmelloos, hüpromelloos, ränidioksiid, magneesiumstearaat, titaandioksiid, makrogool 3350, punane, kollane ja must raudoksiid, preželatiniseeritud maisitärklis, karnaubavaha. Vt lõik 2, „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sisaldab laktoosi“.

Kuidas Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva välja näeb ja pakendi sisu

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tablett on roosa, kaksikkumer, ovaalne, sissepressitud südamekujuga ühel poolel ja sissegraveeritud number 2788 teisel poolel.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud 14, 28, 30, 56, 84, 90 või 98 tableti kaupa blisterpakendisse. Haiglata jaoks on saadaval ka üheannuselised perforatsioonid blisterpakendid 56 tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tšehhi

Tootja

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

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

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tšehhi

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2778 0890
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.