

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Actavis, 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Irbesartan/Hydrochlorothiazide Actavis, 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Irbesartan/Hydrochlorothiazide Actavis, 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

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

300 mg/25 mg: Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg irbesartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

INN: *Irbesartanum, Hydrochlorothiazidum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Actavis 150 mg/12,5 mg:

Roosad, kaksikkumerad, ovaalse kujuga, 6,5 x 12,7 mm õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on sisse pressitud „H“ ja teisele küljele „I“.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Actavis 300 mg/12,5 mg:

Roosad, kaksikkumerad, ovaalse kujuga, 8,2 x 16,0 mm õhukese polümeerikattega tabletid, millel ühele küljele on sisse pressitud „H,“ ja teisele küljele „I“.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Actavis 300 mg/25 mg:

Tumeroosad, kaksikkumerad, ovaalse kujuga, 8,2 x 16,0 mm õhukese polümeerikattega tabletid, millel ühele küljele on sisse pressitud „H“ ja teisele küljele „I“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalne hüpertensioon.

Fikseeritud annusega kombinatsioonpreparaat on näidustatud täiskasvanud patsientidele, kellel irbesartaani või hüdroklorotiasiidi monoterapia ei taga piisavat vererõhu langust (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Irbesatan/Hydrochlorothiazide Actavis't võib võtta üks kord ööpäevas, koos toiduga või ilma. Soovitada võib ka annuse tiitrimist individuaalsete toimeaine komponentidega (st irbesartaani ja hüdroklorotiasiidiga).

Kliinilisel sobivusel võib kaaluda üleminekut kindlaksmääratud annustes monoterapialt fikseeritud kombinatsioonidele.

- Irbesatan/Hydrochlorothiazide Actavis't 150 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitud ainult hüdroklorotiasiidi või 150 mg irbesartaaniga;
- Irbesatan/Hydrochlorothiazide Actavis't 300 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kellel ravi 300 mg irbesartaani või Irbesatan/Hydrochlorothiazide Actavis 150 mg/12,5 mg ei ole piisav vererõhu adekvaatseks kontrollimiseks.
- Irbesatan/Hydrochlorothiazide Actavis 300 mg/25 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhu kontrollimiseks ei piisa ravist Irbesatan/Hydrochlorothiazide Actavis 300 mg/12,5 mg-ga.

Suuremaid annuseid kui 300 mg irbesartaani/25 mg hüdroklorotiasiidi üks kord ööpäevas ei soovitata. Vajadusel võib Irbesatan/Hydrochlorothiazide Actavis'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 Irbesatan/Hydrochlorothiazide Actavis't raske neerufunktsiooni häirega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidele. Neil patsientidel on lingudiureetikumid eelistatumad kui tiasiidid. Annuse korrigeerimine ei ole vajalik neerukahjustusega patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on ≥ 30 ml/min (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Maksakahjustus

Irbesatan/Hydrochlorothiazide Actavis ei ole näidustatud raske maksakahjustusega patsientidele. Maksafunktsiooni häirega patsientidel tuleb tiasiide kasutada ettevaatusega. Kerge kuni keskmise raskusega maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole vaja Irbesatan/Hydrochlorothiazide Actavis'e annust kohaldada (vt lõik 4.3).

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole Irbesatan/Hydrochlorothiazide Actavis'e annuse korrigeerimine vajalik.

Lapsed

Irbesatan/Hydrochlorothiazide Actavis't ei soovitata lastel ja noorukitel kasutada, 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 lõigud 4.4 ja 4.6).
- Raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min).
- Refraktoorne hüpokaleemia, hüperkalteemia.
- Raske maksakahjustus, biliaarne tsirroos ja kolestaas.

- Irbesartan/Hydrochlorothiazide Actavis'e samaaegne kasutamine koos aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpotensioon - hüповoleemilised patsiendid

Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi on hüpertensiivsetel patsientidel harva seostatud sümptomaatilise hüpotensiooniga, kui puuduvad teised hüpotensiooni riskifaktorid. Sümptomaatiline hüpotensioon võib tekkida vähenenud vedelikumahu ja/või naatriumisaldusega patsientidel, mis on tingitud tugevast diureetikumravist, soola hulga piiramisest dieedis, kõhulahtisusest või oksendamisest. Sellised seisundid tuleb korrigeerida enne ravi alustamist Irbesartan/Hydrochlorothiazide Actavis'ega.

Neeruarteri stenoos - renovaskulaarne hüpertensioon

Bilateraalse neeruarteri stenoosiga või ühe funktsioneeriva neeruarteri stenoosiga patsientide ravimisel angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega või angiotensiin-II retseptori antagonistidega on suurenenud oht raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks. Kuigi Irbesartan/Hydrochlorothiazide Actavis'e kasutamisel pole sellist reaktsiooni tõendatud, tuleks niisuguste seisundite võimalust arvestada.

Neerukahjustus ja neerutrantsplantatsioon

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Actavis'e manustamisel neerufunktsiooni häirega patsientidele on soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi, kreatiniini ja kusihaige sisaldust seerumis. Puuduvad kliinilised kogemused Irbesartan/Hydrochlorothiazide Actavis'e kasutamisest hiljuti siirdatud neeruga patsientidel. Irbesartan/Hydrochlorothiazide Actavis't ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) (vt lõik 4.3). Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel võib esineda tiasiid-diureetikumidega seotud asoteemiat. Annust ei ole vaja kohandada neerufunktsiooni 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 kombinatsiooni kasutada siiski ettevaatusega.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) 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 järeelvalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Maksakahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega või progresseeruva maksahaigusega patsientidel tuleb tiasiide kasutada ettevaatlikult, kuna väiksemadki muutused vedeliku ja elektrolüütide tasakaalus võivad põhjustada maksakoomat. Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi 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-aldosterooni süsteemi pärssimise kaudu toimivate ravimitega. Seetõttu ei ole Irbesartan/Hydrochlorothiazide Actavis'e kasutamine soovitatav.

Ainevahetus ja endokriinsed toimed

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

Tiasiidraviga on seostatud kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõusu, kuigi 12,5 mg annusega, mis sisaldub irbesartaan/hüdroklorotiasiidi ravimis, 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 või elektrolüütide tasakaalu häireid (hüpokaleemia, hüponatreemia ja hüpokloreemiline alkaloos). Vedeliku või elektrolüütide tasakaalu häirete hoiatavateks tunnusteks on: suukuivus, janu, nõrkus, letargia, unisus, rahutus, lihasevalu või krampid, lihasväsimus, hüpotensioon, oliguuria, tahhükardia ning seedetraktihäired, nagu iiveldus või oksendamine.

Ehkki tiasiid-diureetikumide kasutamisel võib kujuneda hüpokaleemia, võib samaaegne irbesartaani manustamine vähendada diureetikumidest 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 Actavis'es 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 Actavis'ega tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

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

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

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

Liitium

Liitiumi ja irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Dopingutestid

Ravimis sisalduv hüdroklorotiasiid võib põhjustada positiivse analüüsi tulemuse dopingutestides.

Üldised

Patsientidel, kelle vaskulaarne toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt südame raskekujulise paispuudulikkuse või neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on ravi seda süsteemi mõjutavate ravimitega nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja angiotensiin-II retseptorite blokaatorid seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria või 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.

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

Tiasiid-diureetikumide kasutamisel on esinenud naha valgustundlikkuse reaktsioone (vt lõik 4.8). Kui ravi ajal tekib valgustundlikkuse 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'd) ei tohi alustada raseduse ajal. Kui ravi jätkamist AIIRA'ga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasedust planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutusprofiil lubab kasutamist raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada sobiva alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Silma soonkesta efusioon, äge müoopia ja sekundaarne äge suletudnurga glaukoom

Sulfoonamiidid või sulfoonamiidi derivaadid võivad põhjustada idiosünkraatilist reaktsiooni, mille tulemuseks on silma soonkesta efusioon koos nägemisvälja defektiga, mööduv müoopia 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

Kahes Taani riiklikul vähiregistril põhinevas epidemioloogilises uuringus tuvastati kumulatiivsest hüdroklorotiasiidi annusest sõltuv mitte-melanoomse nahavähi (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) riski suurenemine, mille tekkemehhanism võib olla hüdroklorotiasiidi fotosensibiliseeriv toime.

Hüdroklorotiasiidi võtvaid patsiente peab teavitama mitte-melanoomse nahavähi riskist ja soovutama neil regulaarselt kontrollida nahka uute kollete suhtes ja kõikidest kahtlastest nahamuutustest kohe teatada. Nahavähi riski minimeerimiseks peab patsiente informeerima võimalikest ennetusmeetmetest, nt piirama kokkupuudet päikesevalguse ja UV-kiirgusega ning kasutama kokkupuute korral piisavat kaitset. Kahtlaseid nahakahjustusi peab kohe uurima, sh tegema biopsiamaterjali histoloogilise uuringu. Patsientide puhul, kellel on varem olnud mitte-melanoomne nahavähk, peab ravi jätkamist hüdroklorotiasiidiga hoolikalt kaaluma (vt ka lõik 4.8).

Abiaine

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes õhukese polümeerikattega tablettis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teised antihüpertensiivsed ravimid

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Actavis'e antihüpertensiivne toime võib tugevneda teiste antihüpertensiivsete preparaatide samaaegsel kasutamisel. Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi (annustes kuni 300 mg irbesartaani/25 mg hüdroklorotiasiidi) on ohutult manustatud koos teiste antihüpertensiivsete preparaatidega, sh kaltsiumikanali blokaatorid ja beetaadrenoblokaatorid.

Diureetikumide eelnev kasutamine suures annuses võib põhjustada hüповoleemiat ja riski hüpotensiooni tekkeks, kui ravi alustatakse irbesartaaniga koos või ilma tiasiid-diureetikumita, juhul kui kõigepealt ei korrigeerita hüповoleemiat (vt lõik 4.4).

Liitium

Liitiumi ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kooskasutamisel on teatatud liitiumi seerumikontsentratsiooni ja toksilisuse pöördumise suurenemisest. Sarnast toimet irbesartaaniga on siiani kirjeldatud väga harva. Pealegi, liitiumi renaalne kliirens väheneb tiasiidide kasutamisel, seega võib Irbesartan/Hydrochlorothiazide Actavis'e kasutamisel liitiumi toksilisuse risk suurened. Seetõttu on liitiumi ja Irbesartan/Hydrochlorothiazide Actavis'e 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 selline toime seerumi kaaliumisisaldusele võib olla potentseeritud teiste kaaliumikadu ja hüpokaleemiat soodustavate ravimite poolt (nt teised kaliureetilised diureetikumid, lahtistid, amfoteritsiin, karbenoksoloon, bensüülpenitsilliini naatriumi sool). Ja vastupidi, tuginedes kogemustele reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi toimivate teiste ravimite kasutamisel, samaaegne kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste kaaliumi seerumisisaldust suurendavate ravimite (nt hepariinnaatrium) kasutamine võib põhjustada kaaliumisisalduse suurenemist seerumis. Sellise riskiga patsientidel tuleb seerumi kaaliumisisaldust asjakohaselt jälgida (vt lõik 4.4).

Ravimid, mille toimet mõjutavad seerumi kaaliumisisalduse häired

Seerumi kaaliumisisalduse regulaarne jälgimine on soovitatav Irbesartan/Hydrochlorothiazide Actavis'e koosmanustamisel ravimitega, mille toimet mõjutavad kaaliumitaseme häired (nt digitaalse glükosiidid, antiarütmikumid).

Mittesteroidsed põletikuvastased ained

Angiotensiin-II antagonistide samaaegsel manustamisel mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega (nt selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (> 3 g ööpäevas) ja mitteselektiivsed MSPVA-d) võib antihüpertensiivne toime väheneda.

Nagu AKE-inhibiitorite, võib ka angiotensiin-II antagonistide ja MSPVA-te kooskasutamine põhjustada neerufunktsiooni halvenemise riski suurenemist, sealhulgas võimalikku ägedat neerupuudulikkust ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemist, eeskätt eelnevalt nõrgenenud neerufunktsiooniga patsientidel. Eriti eakatel nõuab kombinatsiooni manustamine ettevaatust. Patsient peab olema eelnevalt adekvaatselt hüdreeritud ja tuleks kaaluda neerufunktsiooni jälgimist kaasneva ravi alustamisel ning perioodiliselt pärast seda.

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 glukuroniidi moodustumisega. 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.

Aliskireeni sisaldavad preparaadid või AKE-inhibiitorid

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvaltoimete, nt hüpotensioon, hüperkaleemia ja neerutalitluse langus (k.a äge neerupuudulikkus) esinemissageduse tõusuga, võrreldes vaid ühe RAAS-ile mõjuva ravimi kasutamisega (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Lisainformatsioon hüdroklorotiasiidi koostoitete kohta

Samaaegsel manustamisel võivad järgmised ravimid anda koostoimeid tiasiid-diureetikumidega.

Alkohol: ortostaatiline hüpotensioon võib tugevneda.

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

Kolestüramiin ja kolestipool vaigud: anioonsete ioonvahetusvaikude juuresolekul hüdroklorotiasiidi imendumine häirub. Irbesartan/Hydrochlorothiazide Actavis't 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 hüpomagneesiumeemia soodustavad digitaalsest indutseeritud südame rütmihäirete teket (vt lõik 4.4);

Mittesteroidset põletikuvastased ained: mittesteroidsete põletikuvastaste ainete manustamine võib mõnel patsiendil vähendada tiasiid-diureetikumi diureetilist, natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet;

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

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

Podagravastased ravimid: hüdroklorotiasiidi seerumi kusihappe sisaldust tõstva toime tõttu võib vajalikuks osutada podagravastaste ravimite annuse korrigeerimine. Vajalikuks võib osutada probenetsiidi või sulfiinpurasooni annuse suurendamine. Koosmanustamine tiasiid-diureetikumidega võib suurendada ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust allopurinoolile;

Kaltsiumisoolad: tiasiid-diureetikumid võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse tõusu ekskretsiooni vähendamise kaudu. Kui kaltsiumilisandeid või kaltsiumisäästvaid ravimeid (nt ravi D-vitamiiniga) on vajalik määrata, tuleb jälgida kaltsiumi seerumitaset ja kaltsiumi annust vastavalt kohandada;

Karbamasepiin: karbamasepiini ja hüdroklorotiasiidi samaaegset kasutamist on seostatud sümptomaatilise hüponatreemia riskiga. Nende samaaegsel kasutamisel tuleb jälgida elektrolüütide taset. Võimalusel tuleb 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'd):

AIIRA'd ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). AIIRA'de 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'd) seotud riskist puuduvad, võivad sarnased ohud olla seotud ka selle ravimiklassiga. Kui ravi jätkamist AIIRA'ga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasedust planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutus raseduse ajal on tõestatud. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivse sobiva raviga.

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

Kui AIIRA'd on kasutatud alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav sonograafiliselt kontrollida loote neerufunktsiooni ja koljut.

Imikuid, kelle emad on kasutanud AIIRA'd, tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni suhtes (vt ka lõigud 4.3 ja 4.4).

Hüdroklorotiasiid:

Hüdroklorotiasiidi kasutamisega raseduse ajal, eriti esimese trimestri ajal, on kogemused piiratud. Loomkatsetest saadud tulemused ei ole piisavad. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri. Lähtuvalt hüdroklorotiasiidi farmakoloogilisest toimemehhanismist võib ta teise ja kolmanda trimestri ajal kasutatuna põhjustada platsentaarse perfusiooni langust ning võib tekitada lootel ja vastündinul kõrvaltoimeid, nt ikterust, elektrolüütide tasakaaluhäireid ja trombotsütopeeniat.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi ilma erilise ravist saadava kasuta rasedusaegsete tursete, rasedusaegse hüpertensiooni või preeklampsia raviks kasutada, plasmamahu vähenemise ja platsentaarse hüpoperfusiooni riski tõttu.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi rasedatel naistel essentsiaalse hüpertensiooni raviks kasutada, välja arvatud harvadel juhtudel, kus muud ravi ei ole võimalik kasutada.

Kuna Irbesartan/Hydrochlorothiazide Actavis sisaldab hüdroklorotiasiidi, 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'd):

Kuna andmeid irbesartaani kasutamisest imetamise ajal ei ole, ei ole soovitatav irbesartaani sel ajal kasutada ning eelistada tuleks ravimit, mille ohutusprofiil lubab kasutamist imetamise ajal, eriti kui rinnaga toidetakse vastündinut 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 täpsemalt lõik 5.3).

Hüdroklorotiasiid:

Hüdroklorotiasiid eritub rinnapiima vähesel määral. Suurtes annustes tiasiidid, mis põhjustavad tugevat diureesi, võivad rinnapiima tootmist vähendada. Hüdroklorotiasiidi kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav. Kui hüdroklorotiasiidi siiski imetamise ajal kasutada, tuleb annused hoida võimalikult madalana.

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

Lähtuvalt farmakodünaamilistest omadustest ei ole tõenäoline, et irbesartaan/hüdroklorotiasiid mõjutaks autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Autojuhtimisel või masinate käsitlemisel tuleb arvesse võtta, et hüpertensiooni ravi ajal võivad aeg-ajalt tekkida pearinglus 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 pearinglus (5,6%), väsimus (4,9%), iiveldus/oksendamine (1,8%) ja urineerimishäired (1,4%). Lisaks sellele täheldati kliinilistes uuringutes sageli ka vere urea lämmastiku (*blood urea nitrogen*, BUN) (2,3%), kreatiinkinaasi (1,7%) ja kreatiniini (1,1%) sisalduse suurenemist.

Tabelis 1 on toodud spontaanselt teatatud ja platseebokontrolliga uuringutes esinenud kõrvaltoimed.

Allpool toodud 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: Platseebokontrolliga uuringutest ning spontaanselt teatatud kõrvaltoimed*

<i>Immuunsüsteemi häired:</i>	Teadmata:	ülitundlikkusreaktsioonid, nagu angioödeem, lööve, nõgestõbi
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	Teadmata:	hüperkaleemia
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	Sage: Aeg-ajalt: Teadmata:	pearinglus ortostaatiline pearinglus peavalu
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused:</i>	Teadmata:	tinnitus
<i>Südame häired:</i>	Aeg-ajalt:	minestus, hüpotensioon, tahhükardia, tursed
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	Aeg-ajalt:	nahaõhetus
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	Teadmata:	köha
<i>Seedetrakti häired:</i>	Sage: Aeg-ajalt: Teadmata:	iiveldus/oksendamine diarröa düspepsia, düsgeusia
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	Aeg-ajalt: Teadmata:	kollatõbi hepatiit, muutused maksafunktsiooni näitajates
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:</i>	Aeg-ajalt: Teadmata:	jäsemete turse artralgia, müalgia
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	Sage: Teadmata:	urineerimishäired neerufunktsiooni kahjustus, sealhulgas neerupuudulikkus üksikutele riskirühma patsientidel (vt lõik 4.4)
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:</i>	Aeg-ajalt:	seksuaalfunktsiooni häired, libiido muutused

<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Sage:	väsimus
<i>Uuringud:</i>	Sage: Aeg-ajalt:	vere urea lämmastiku (BUN), kreatiniini ja kreatiinkinaasi tõus seerumi kaaliumi- ja naatriumisalduse langus

* Spontaanselt teatatud kõrvaltoimete sagedus on märgitud "Teadmata"

Lisainformatsioon üksikkomponentide kohta: lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele kombineeritud ravimi kohta on kõrvaltoimeid eelnevalt teatatud kummagi üksikkomponendi kohta, mis võivad olla ka Irbesartan/Hydrochlorothiazide Actavis'e võimalikeks kõrvaltoimeteks. Tabelites 2 ja 3 on toodud Irbesartan/Hydrochlorothiazide Actavis'e üksikkomponentide kohta teatatud kõrvaltoimed.

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

<i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i>	Teadmata:	aneemia, trombotsütopeenia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Aeg-ajalt:	valu rinnus
<i>Immuunsüsteemi häired:</i>	Teadmata:	anafülaktiline reaktsioon, k.a anafülaktiline šokk
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	Teadmata:	hüpoglükeemia

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

<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sh tsüstid ja polüübid):</i>	Teadmata:	mitte-melanoomne nahavähk (basaalrak- kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom)
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i>	Teadmata:	aplastiline aneemia, luuüdi depressioon, neutropeenia/agranulotsütoos, hemolüütiline aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia
<i>Psühhiaatrilised häired:</i>	Teadmata:	depressioon, unehäired
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	Teadmata:	vertiigo, paresteesia, kerge pearinglus, rahutus
<i>Silma kahjustused:</i>	Teadmata:	hägus nägemine, mis on mööduv, ksantopsia, silma soonkesta efusioon, äge müoopia ja sekundaarne äge suletudnurga glaukoom
<i>Südame häired:</i>	Teadmata:	südame rütmihäired
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	Teadmata:	posturaalne hüpotensioon
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	Teadmata:	respiratoorne distress (k.a pneumoniit ja kopsuturse)
<i>Seedetrakti häired:</i>	Teadmata:	pankreatiit, anoreksia, diarröa, kõhukinnisus, maoärritus, siaaladeniit, söögiisu kaotus
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	Teadmata:	ikterus (intrahepaatiline kolestaatiline ikterus)
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	Teadmata:	anafülaktilised reaktsioonid, toksiline epidermise nekrolüüs, nekrotiseeriv angiit (vaskuliit, kutaanne vaskuliit), erütematoosse luupuse-sarnased nahareaktsioonid, erütematoosse luupuse nahavormi ägenemine, valgustundlikkusreaktsioonid, lööve, nõgestõbi
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:</i>	Teadmata:	nõrkus, lihasspasmid
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	Teadmata:	interstitsiaalne nefriit, neerufunktsiooni häired
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Teadmata:	palavik
<i>Uuringud:</i>	Teadmata:	elektrolüütide tasakaaluhäired (sh hüpokaleemia ja hüponatreemia, vt lõik 4.4), hüperurikeemia,

		glükosuuria, hüperglükeemia, kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõus
--	--	---

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

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 www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi üleannustamise ravi kohta puudub konkreetne informatsioon. Patsiendid peavad olema pideva järelevalve all, ravi on sümptomaatiline ja toetav. Ravi sõltub ravimi võtmisest möödunud ajast ja sümptomite raskusastmest. Soovitavate ravivõtete hulka kuuluvad oksendamise esilekutsumine ja/või maoloputus. Üleannustamise korral võib-olla abiks ka aktiveeritud süsi. Sageli tuleb kontrollida seerumi elektrolüütide ja kreatiini 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 ülemäärasest diureesist tingitud elektrolüütide kaotuse (hüpokaleemia, hüpokloreemia, hüponatreemia) ja dehüdratsiooni tekkega. Kõige sagedasemaks tunnuseks ja sümptomiks üleannustamisel 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 kindlaks tehtud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin II antagonist ja diureetikumid, ATC-kood: C09DA04.

Toimemehhanism

Irbesartaan/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon on angiotensiin-II retseptori antagonistist irbesartaanist ja tiasiid-diureetikumist hüdroklorotiasiidist. 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 lõigud 4.4 ja 4.5). Irbesartaan ei inhibeeriks AKE (kininaas-II), ensüümi, mis genereerib angiotensiin-II ja lammutab samuti bradükiniini inaktiivseteks metaboliitideks. Irbesartaani toimimiseks ei ole vajalik metaboolne aktivatsioon.

Hüdroklorotiasiid on tiasiiddiureetikum. Tiasiiddiureetikumide antihüpertensiivse 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, toime maksimum saabub ligikaudu 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, kellele ainult 300 mg irbesartaaniga ei saavutatud piisavat ravitoimet, saavutati täiendav platseebokorrigeeritud 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 platseebokorrigeeritud süstoolse/diastoolse vererõhu languse.

Piiratud 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 kuni mõõduka hüpertensiooniga patsientidele üks kord ööpäevas annustatuna annab 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi keskmise süstoolse/diastoolse platseebokorrigeeritud vererõhu languse kuni 12,9/6,9 mmHg (24 tundi pärast annustamist). Toime maksimum tekib 3...6 tunnil. Ambulatoorse vererõhumonitooringu abil hinnates annab 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi kombinatsioon üks kord ööpäevas manustatuna 24 tundi püsiva vererõhu languse keskmise 24-tunnise platseebokorrigeeritud süstoolse/diastoolse vererõhu langusega kuni 15,8/10,0 mmHg. Ambulatoorsel vererõhu monitooringul oli irbesartaani/hüdroklorotiasiidi 150 mg/12,5 mg minimaalse ja maksimaalse vererõhu languse suhe 100 %. Vastuvõtu ajal mansettaparaadiga mõõdetud minimaalse ja maksimaalse vererõhu languse suhe oli irbesartaani/hüdroklorotiasiidi 150 mg/12,5 mg ja irbesartaani/hüdroklorotiasiidi 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 platseebokorrigeeritud 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 ühe aasta. Tagasilööghüpertensiooni ei ole täheldatud ei eraldi manustatud irbesartaani ega hüdroklorotiasiidiga, kuigi vastavaid uuringuid irbesartaani/hüdroklorotiasiidiga 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) esimeses ravis hinnati irbesartaani/hüdroklorotiasiidi efektiivsust ja ohutust multitsentrilises randomiseeritud topeltblinditud aktiivse kontrollrühmaga 8 ädalat väldanud paralleelrühmadega uuringus. Suhtes 2:1 randomiseeriti kokku 697 patsienti saama kas 150 mg/12,5 mg irbesartaani/hüdroklorotiasiidi või 150 mg irbesartaani ning 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 monoterapiat rühmas esines kõrvalnähtuna hüpotensioon vastavalt 0,6 % ja 0 % ning peeringlus 2,8 % ja 3,1 % patsientidest.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kahes suures randomiseeritud, 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 südame- või ajuveresoonkonna haigusega või II tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas II 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 II tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui

platseeborühmas ning kõrvaltoimetest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvaltoimetest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Mitte-melanoomne nahavähk

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivset annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi kasutamise ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel. Üks uuring hõlmas populatsiooni, milles oli 71 533 basaalarakk-kartsinoomi juhtu ja 8629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontroll-isikuga. Hüdroklorotiasiidi suure kasutatud koguanuse (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 kasutatud 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 kasutamise 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 aktiivsed ained ega vaja toime avaldamiseks biotransformatsiooni organismis. Irbesartaan/hüdroklorotiasiidi suukaudse manustamise järel on bioaadavus vastavalt 60...80 % irbesartaani ja 50...80 % hüdroklorotiasiidi puhul. Toit ei mõjuta irbesartaani/hüdroklorotiasiidi bioaadavust. 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 68 % ulatuses, jaotusruumala on 0,83...1,14 l/kg.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Irbesartaani farmakokineetika on annusevahemikus 10...600 mg lineaarne ja annusega proportsionaalne. Üle 600 mg suukaudse annuse manustamisel oli imendumise suurenemine proportsionaalsest väiksem, selle nähtuse mehhanism ei ole selge. Organismi kogukliirens ja renaalne kliirens olid vastavalt 157...176 ja 3...3,5 ml/min. Irbesartaani täieliku eliminatsiooni poolväärtusaeg on 11...15 tundi. Manustamisel üks kord ööpäevas saabub püsikontsentratsioon plasmas 3 päeva pärast ravi alustamist. Üks kord ööpäevas korduval manustamisel täheldati vähest irbesartaani kumuleerumist plasmas ($< 20\%$). Uuringus täheldati hüpertensiooniga naispatsientidel pisut suuremat plasmakontsentratsiooni. Kuid irbesartaani poolväärtusaegades ja kumulatsioonis erinevusi ei esinenud. Annuse kohandamine naispatsientidel ei ole vajalik. Irbesartaani AUC ja C_{max} olid pisut suuremad eakatel patsientidel (≥ 65 -aastased) kui noorematel isikutel (18...40 aastased). Lõplik poolväärtusaeg ei olnud märkimisväärselt muutunud. Eakatel patsientidel 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 intravenoosel ¹⁴C 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 24 tunni jooksul muutumatu. 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 kreatiniini kliirensiga < 20 ml/min, pikeneb hüdroklorotiasiidi poolväärtusaeg plasmas 21 tunnini.

Maksakahjustus

Irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt kerge kuni keskmise raskusega maksatsirroosiga patsientidel. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole uuringuid läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Irbesartaan/hüdroklorotiasiid

Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni potentsiaalset toksilisust hinnati rottidel ja makaakidel kuni 6 kuud väldanud uuringutes. Toksilisi ilminguid, mis võiksid omada tähendust inimese juures, ei täheldatud. Järgmisi muutusi, mida täheldati irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonis annustes 10/10 ja 90/90 mg/kg ööpäevas saanud rottidel ja makaakidel, täheldati ka ühega neist kahest ravimist ja/või tekkisid need sekundaarselt vererõhulangusele (märkimisväärseid 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 rottil 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 loomuuringutes ei hinnatud, kuna ei ole alust arvata, et inimesel või loomal tekiks kõrvaltoimeid fertiilsusele kas irbesartaani või hüdroklorotiasiidi eraldi manustamisel. Siiski on teine angiotensiin-II antagonist eraldi manustatuna mõjutanud loomadel fertiilsuse näitajaid. Selline leid teise angiotensiin-II antagonistiga esines isegi väiksemate annuste korral manustatuna kombinatsioonis hüdroklorotiasiidiga.

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

Irbesartaan

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mannitool (E421)
Povidoon (K29-32 või sellele ekvivalentne)
Mikrokristalliline tselluloos
Kroskarmelloosnaatrium
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3350
Talk

Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172) – ainult Irbesartan/Hydrochlorothiazide Actavis 300 mg/12,5 mg ja
Irbesartan/Hydrochlorothiazide Actavis 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tablettides.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Al/PVDC/PVC blisterpakend: Hoida temperatuuril kuni 25°C.

HDPE tabletipurk koos niiskust imava ainega: See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Al/PVDC/PVC blisterpakend ja HDPE tabletipurk koos niiskust imava ainega.

Blister: 14, 28, 30, 56, 60, 98 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Tabletipurk: 100, 250 või 500 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Island

8. MÜÜGILOA NUMBRID

150 mg/12,5 mg: 719010

300 mg/12,5 mg: 718910

300 mg/25 mg: 719110

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.12.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 07.12.2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

September 2021