

## 1. IME ZDRAVILA

Lartokaz 150 mg/12,5 mg tablete

Lartokaz 300 mg/12,5 mg tablete

Lartokaz 300 mg/25 mg tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 30,75 mg laktoze monohidrata.

Ena tableta vsebuje 300 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 61,50 mg laktoze monohidrata.

Ena tableta vsebuje 300 mg irbesartana in 25 mg hidroklorotiazida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 61,50 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta

Lartokaz 150 mg/12,5 mg tablete so bele, valjaste, bikonveksne tablete, z odtisnjeno oznako IH1 na eni strani.

Lartokaz 300 mg/12,5 mg tablete so bele, podolgovate, bikonveksne tablete, z odtisnjeno oznako IH12 na eni strani.

Lartokaz 300 mg/25 mg tablete so bele, podolgovate, bikonveksne tablete, z odtisnjeno oznako IH25 na eni strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Ta fiksna kombinacija je namenjena za zdravljenje odraslih bolnikov, pri katerih krvni tlak ni primerno urejen ob uporabi irbesartana ali hidroklorotiazida samega (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Bolniki lahko zdravilo Lartokaz jemljejo enkrat na dan skupaj s hrano ali brez nje.

Priporočeno je individualno prilagajanje odmerka posameznih učinkovin (irbesartana in hidroklorotiazida).

Kadar je klinično primerno, se lahko razmisli o prehodu iz monoterapije na kombinirano zdravljenje:

- Zdravilo Lartokaz 150 mg/12,5 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se zvišan krvni tlak med zdravljenjem samo s hidroklorotiazidom ali samo s 150 mg irbesartana ni dovolj znižal.
- Zdravilo Lartokaz 300 mg/12,5 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem s 300 mg irbesartana ali z zdravilom Lartokaz 150 mg/12,5 mg ni dovolj znižal.
- Zdravilo Lartokaz 300 mg/25 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem z zdravilom Lartokaz 300 mg/12,5 mg ni dovolj znižal.

Dnevni odmerki, večji od 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida, niso priporočeni.

Kadar je nujno, smejo bolniki poleg zdravila Lartokaz jemati tudi drug antihipertenziv (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

### Posebne skupine bolnikov

#### *Ledvična okvara*

Zdravilo Lartokaz vsebuje hidroklorotiazid, zato za bolnike s hudo motenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ni primeren. Za te bolnike so bolj kot tiazidi primerni diuretiki Henlejeve zanke. Pri bolnikih z ledvično okvaro, pri katerih je ledvični očistek kreatinina  $\geq$  30 ml/min, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### *Jetrna okvara*

Zdravilo Lartokaz ni primerno za bolnike s hudo jetrno okvaro. Pri bolnikih z okvarjeno jetrno funkcijo je treba tiazidne diuretike uporabljati zelo previdno. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.3).

#### *Starostniki*

Pri starostnikih odmerka zdravila Lartokaz ni treba prilagajati.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Lartokaz nista bili dokazani, zato uporaba pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

Peroralna uporaba

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost za učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali na druge derivate sulfonamidov (hidroklorotiazid je derivat sulfonamidov).
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda ledvična okvara (očistek kreatinina < 30 ml/min).
- Refraktarna hipokaliemija, hiperkalcemija.
- Huda jetrna okvara, biliarna ciroza ali holestaza
- Sočasna uporaba zdravila Lartokaz in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Hipotenzija - zmanjšan intravaskularni volumen: simptomatska hipotenzija se pri bolnikih z zvišanim krvnim tlakom, ki jemljejo zdravilo Lartokaz, nimajo pa drugih dejavnikov tveganja za hipotenzijo, pojavi le redko. Pojavi se lahko pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumenom in/ali pomanjkanjem natrija zaradi intenzivnega diuretičnega zdravljenja, omejitve soli v prehrani, driske ali bruhanja. Ta stanja je treba popraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lartokaz.

Stenoza ledvične arterije - renovaskularna hipertenzija: pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvičnih arterij ali zožitvijo arterije delujoče ledvice se med jemanjem zaviralcev angiotenzin-konvertaze ali antagonistov angiotenzina II zveča nevarnost pojava hude hipotenzije in motnje v ledvičnem delovanju. Podoben učinek bi lahko pričakovali pri zdravljenju z zdravilom Lartokaz, čeprav to pri zdravljenju z njim ni bilo dokazano.

Ledvična okvara in presaditev ledvic: če se zdravilo Lartokaz uporablja pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo, je priporočena redna kontrola serumske koncentracije kalija, kreatinina in sečne kisline. Izkušenj z uporabo zdravila Lartokaz pri bolnikih po nedavni presaditvi ledvice ni. Zdravilo Lartokaz se pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina  $< 30$  ml/min) ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo se lahko zaradi jemanja tiazidnih diuretikov pojavi azotemija. Bolnikom z ledvično okvaro, pri katerih je ledvični očistek  $\geq 30$  ml/min, odmerka zdravila ni treba prilagajati, kljub temu pa je treba tistim z blago ali zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina  $\geq 30$  ml/min, toda  $< 60$  ml/min) dajati kombinirano zdravilo zelo previdno.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS): obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Jetrna okvara: tiazidne diuretike je treba dajati še posebej previdno bolnikom z okvarjeno jetrno funkcijo ali napredujočo jetrno boleznijo, saj lahko že majhna sprememba ravnovesja tekočin in elektrolitov povzroči jetrno komo. Kliničnih izkušenj z uporabo zdravila Lartokaz pri bolnikih z jetrno okvaro ni.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: tako kot pri zdravljenju z drugimi vazodilatatorji je potrebna pri bolnikih z aortno ali mitralno stenozo ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo posebna previdnost.

Primarni aldosteronizem: pri bolnikih s primarnim aldosteronizmom zdravljenje z antihipertenzivi, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin, običajno ni učinkovito. Uporaba zdravila Lartokaz pri njih zato ni priporočena.

Vpliv na presnovo in žleze z notranjim izločanjem: tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo toleranco za glukozo. Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki se lahko latentni diabetes mellitus spremeni v manifestnega. Irbesartan lahko povzroči hipoglikemijo, zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Pri bolnikih, zdravljenih z insulinom ali antidiabetičnimi zdravili, je treba razmisliti o ustreznem nadzoru glukoze v krvi; potrebna je lahko prilagoditev odmerka insulina ali antidiabetičnih zdravil, če je indicirano (glejte poglavje 4.5).

Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki se lahko latentni diabetes mellitus spremeni v manifestnega. Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki se lahko zvečajo vrednosti holesterola in trigliceridov. Pri bolnikih, ki so jemali po 12,5 mg hidroklorotiazida, kolikor ga vsebuje zdravilo Lartokaz, je bil ta učinek zelo majhen ali pa ga sploh ni bilo.

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo tiazidne diuretike, se lahko pojavita hiperurikemija ali protin.

Elektrolitsko neravnovesje: kot pri vseh bolnikih, ki dobivajo diuretike, je treba periodično preverjati serumsko vrednost elektrolitov, v primernih časovnih intervalih.

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko porušijo ravnovesje tekočin ali elektrolitov (hipokaliemija, hiponatriemija, hipokloremična alkalozna). Opozorilni znaki porušenega ravnovesja tekočin ali elektrolitov so: suha usta, žeja, slabost, letargija, omotičnost, nemirnost, bolečine ali krči v

mišicah, mišična utrujenost, hipotenzija, oligurija, tahikardija in prebavne motnje, kot na primer navzea in bruhanje.

Čeprav se med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki lahko pojavi hipokaliemija, pa sočasno zdravljenje z irbesartanom lahko zmanjša z diuretiki povzročeno hipokaliemijo. Nevarnost za pojav hipokaliemije je največja pri bolnikih z jetrno cirozo, tistih z obilno diurezo, bolnikih, ki peroralno ne prejemajo dovolj elektrolitov, in tistih, ki se sočasno zdravijo s kortikosteroidi ali ACTH. Nasprotno pa se lahko zaradi irbesartana, ki ga vsebuje zdravilo Lartokaz, pojavi hiperkaliemija, zlasti pri bolnikih z ledvično okvaro in/ali srčnim popuščanjem ter sladkorno boleznijo. Pri ogroženih bolnikih je priporočeno spremljanje serumske vrednosti kalija. Pri hkratnem zdravljenju z diuretiki, ki varčujejo kalij, pripravki s kalijem, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, in zdravilom Lartokaz je potrebna posebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Podatkov o tem, da bi irbesartan lahko zmanjšal ali preprečil nastanek z diuretiki povzročene hiponatriemije, ni. Pomanjkanje klorida je običajno blago in ga običajno ni treba zdraviti.

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija s sečem in povzročijo občasno in blago zvečanje njegove serumske vrednosti v odsotnosti motenj presnove kalcija. Izrazita hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Zdravljenje s tiazidi je treba prekiniti pred ugotavljanjem delovanja obščitnic.

Tiazidi zvečajo izločanje magnezija s sečem, zato se lahko pojavi hipomagneziemija.

Litij: kombinacija litija in zdravila Lartokaz ni priporočena (glejte poglavje 4.5).

Test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih substanc (antidopinški test): zaradi hidroklorotiazida, ki ga zdravilo vsebuje, je lahko test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih pozitivil pozitiven.

Splošno: pri bolnikih, pri katerih sta tonus žilja in delovanje ledvic odvisna predvsem od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (na primer pri bolnikih s hudo kongestivno srčno insuficienco ali ledvično boleznijo, vključno s stenozo ledvične arterije), se lahko med zdravljenjem z zaviralci angiotenzin-konvertaze ali antagonisti angiotenzina II, ki vplivajo na ta sistem, pojavijo akutna hipotenzija, azotemija, oligurija ali redko akutna ledvična odpoved (glejte poglavje 5). Kot pri vseh antihipertenzivih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično kardiovaskularno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali kap.

Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid se lahko pojavijo tako pri bolnikih, ki imajo v anamnezi podatek o alergiji ali bronhialni astmi, kot pri tistih, ki ju še niso imeli; pogosteje pa se pojavijo pri tistih, ki so alergijo ali bronhialno astmo že imeli.

Pri bolnikih, ki jemljejo tiazidne diuretike, so opazili eksacerbacijo ali aktivacijo systemskega eritematoznega lupusa.

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so poročali o primerih fotosenzitivnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če se takšna reakcija pojavi, je zdravljenje priporočljivo prekiniti. V kolikor je ponovna uporaba diuretika nujna, je izpostavljenost dele kože priporočljivo zaščititi pred soncem ali umetnim UVA sevanjem.

Nosečnost: Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni akutni glavkom z zaprtim zakotjem: zdravila, ki vsebujejo sulfonamide ali njihove derivate lahko povzročijo idiosinkratično reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno kratkovidnost in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Hidroklorotiazid

je sicer sulfonamid, vendar pa so do sedaj med njegovo uporabo poročali le o posameznih primerih akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem. Simptomi vključujejo akuten pojav zmanjšane ostrine vida ali bolečine v očesu in se običajno pojavijo v nekaj urah ali tednih po začetku zdravljenja. Nezdravljeni akutni glavkom z zaprtim zakotjem povzroči trajno izgubo vida. Osnovni ukrep je ukinitve uporabe zdravila v najkrajšem možnem času. Če se intraokularni tlak kljub temu ne zniža, bo morda treba razmisliti o takojšnjem zdravljenju z zdravili ali kirurškem posegu. Predhoden pojav alergije na sulfonamide ali peniciline je lahko dejavnik tveganja za razvoj akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem (glejte poglavje 4.8).

#### **Akutna toksičnost za dihala**

Po uporabi hidroklorotiazida so poročali o zelo redkih hudih primerih akutne respiratorne toksičnosti, vključno s sindromom akutne dihalne stiske (ARDS - acute respiratory distress syndrome). Pljučni edem se običajno razvije v nekaj minutah do nekaj urah po zaužitju hidroklorotiazida. Simptomi ob nastopu bolezni vključujejo dispnejo, povišano telesno temperaturo, pljučno poslabšanje in hipotenzijo. Če obstaja sum na ARDS, je treba zdravilo Lartokaz ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Hidroklorotiazid se ne sme dajati bolnikom, pri katerih se je po zaužitju hidroklorotiazida že pojavil ARDS.

#### **Pomožne snovi:**

Zdravilo Lartokaz vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Lartokaz vsebuje natrij. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

#### **Nemelanomski kožni rak:**

Dve epidemiološki študiji, izvedeni na podlagi podatkov registra raka za Dansko, sta pokazali, da zaradi izpostavljenosti povečanemu kumulativnemu odmerku hidroklorotiazida obstaja povečano tveganje za razvoj nemelanomskega kožnega raka (bazalnoceličnega karcinoma in ploščatoceličnega karcinoma). Učinki hidroklorotiazida, ki povzročajo občutljivost na svetlobo, bi lahko delovali kot potencialni mehanizem za nemelanomski kožni rak.

Bolniki, ki se zdravijo s hidroklorotiazidom, morajo biti obveščeni o tveganju za razvoj nemelanomskega kožnega raka, in treba jim je svetovati, naj si redno pregledujejo kožo in naj takoj obvestijo zdravnika, če najdejo kakršne koli na novo nastale sumljive kožne spremembe. Možna preventivna ukrepa za zmanjševanje tveganja za nastanek kožnega raka, ki naj se svetujeta bolnikom, sta zmanjšanje izpostavljenosti sončni svetlobi in UV-žarkom ter uporaba ustrezne zaščite v primeru izpostavljenosti. Sumljive kožne spremembe je treba čim prej pregledati, po možnosti naj se opravi tudi histološki pregled biopsij. Poleg tega bi bilo morda treba ponovo premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

**Drugi antihipertenzivi:** antihipertenzijski učinek zdravila Lartokaz se lahko med sočasno uporabo drugih antihipertenzivov zveča. Uporaba irbesartana in hidroklorotiazida, pri odmerkih do 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida, je pri bolnikih, ki dobivajo še druge antihipertenzive, tudi blokatorje kalcijevih kanalčkov in adrenergičnih receptorjev beta, varna. Na začetku zdravljenja z irbesartanom in tiazidnimi diuretiki ali brez njih se lahko zaradi predhodnega zdravljenja z velikimi odmerki diuretikov in posledično zmanjšane intravaskularnega volumna zveča nevarnost pojava hipotenzije, če predhodno nismo popravili intravaskularnega volumna (glejte poglavje 4.4).

**Zdravila, ki vsebujejo aliskiren, ali zaviralci ACE:** podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

**Litij:** med sočasno uporabo litija in zaviralcev angiotenzin-konvertaze so opazili reverzibilno zvečanje

serumske koncentracije litija in toksičnost. O podobnih učinkih so do sedaj pri irbesartanu poročali zelo redko. Tiazidi zmanjšujejo ledvični očistek litija, zato se med zdravljenjem z zdravilom Lartokaz poveča nevarnost zastrupitve z litijem. Sočasna uporaba litija in zdravila Lartokaz zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če pa je tako zdravljenje nujno, je priporočljivo skrbno spremljanje serumske vrednosti litija.

Zdravila, ki vplivajo na kalij: zmanjševanje kalija, ki ga povzroča hidroklorotiazid, omili irbesartan, ki varčuje s kalijem. Kljub temu pa lahko pričakujemo, da se bo učinek hidroklorotiazida na izgubo kalija povečal pri sočasni uporabi drugih zdravil, ki so povezana s povečano izgubo kalija in hipokaliemijo (npr. pri uporabi drugih kaliuretičnih diuretikov, odvajal, amfotericina, karbenoksolona, natrijeve soli penicilina G). Na podlagi izkušenj z drugimi zdravili, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin, domnevamo, da se lahko pri sočasni uporabi antikaliuretičnih diuretikov, pripravkov s kalijem, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki zvečujejo serumske koncentracije kalija (na primer natrijev heparinat), serumska koncentracija kalija zviša. Pri bolnikih s povečanim tveganjem je priporočljivo nadzirati vrednosti kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, na katera vpliva serumska koncentracija kalija: med hkratnim zdravljenjem z zdravilom Lartokaz in drugimi zdravili, na katerih delovanje vpliva serumska koncentracija kalija (npr. z digitalisovimi glikozidi, antiaritmiki), je priporočeno redno preverjanje kalija v serumu.

Nesteroidna protivnetna zdravila: pri sočasnem zdravljenju z antagonistom angiotenzina II in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) (npr. selektivnimi COX-2 zaviralci, acetilsalicilno kislino (> 3 g/dan) in neselektivnimi NSAID) se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša.

Kot z zaviralci ACE, sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSAID lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, in zvišanje kalija v plazmi, še posebej pri bolnikih, ki že imajo slabše delovanje ledvic. Pri sočasnem zdravljenju je potrebna previdnost, še posebej pri starostnikih. Bolniki morajo uživati primerno količino tekočine in po uvedbi sočasne uporabe je priporočljivo redno spremljanje delovanja ledvic.

Repaglinid: irbesartan lahko zavira OATP1B1. V eni klinični študiji so poročali, da je irbesartan, uporabljen 1 uro pred repaglinidom (substratom OATP1B1), povečal  $C_{max}$  repaglinida za 1,8-krat in njegovo AUC za 1,3-krat. V drugi študiji pa med sočasno uporabo teh dveh zdravil niso poročali o pomembnem farmakokinetičnem medsebojnem delovanju. Zato je lahko potrebna prilagoditev odmerka antidiabetičnih zdravil, kakršno je repaglinid (glejte poglavje 4.4).

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju z irbesartanom: v kliničnih študijah hidroklorotiazid ni vplival na farmakokinetiko irbesartana. Presnova irbesartana večinoma poteka preko CYP2C9 in v manjšem obsegu z glukuronidacijo. Opazili niso nobenih pomembnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij pri sočasni uporabi irbesartana in varfarina, zdravila, ki se presnavlja preko CYP2C9. Vpliva CYP2C9 induktorjev, kot je rifampicin, na farmakokinetiko irbesartana niso proučevali. Farmakokinetika digoksina se ob sočasnem dajanju irbesartana ni spremenila.

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju s hidroklorotiazidom: ob sočasni uporabi se lahko pojavijo interakcije med tiazidnimi diuretiki in naslednjimi zdravili:

*Alkohol:* pojavi se lahko ortostatska hipotenzija.

*Antidiabetiki (peroralna zdravila in insulini):* morda bo treba prilagoditi odmere antidiabetika (glejte poglavje 4.4).

*Holestiramin in holestipol:* absorpcija hidroklorotiazida je zaradi anionskih izmenjevalnih smol motena. Lartokaz je treba jemati vsaj eno uro pred ali štiri ure po jemanju teh zdravil.

*Kortikosteroidi, ACTH:* znižanje elektrolitov, še posebej kalija (hipokaliemija).

*Digitalisovi glikozidi:* tiazidi, ki povzročajo hipokaliemijo ali hipomagneziemijo, lahko sprožijo z digitalisom inducirano srčno aritmijo (glejte poglavje 4.4).

*Nesteroidna protivnetna zdravila:* pri nekaterih bolnikih se lahko med hkratnim jemanjem nesteroidnih protivnetnih zdravil zmanjša diuretski, natriuretski in antihipertenzijski učinek tiazidnih diuretikov.

*Presorni amini (npr. noradrenalin):* učinkovitost presornih aminov se lahko zmanjša, vendar ne za toliko, da bi bilo treba zdravljenje zato ustaviti.

*Nedepolarizirajoči relaksanti skeletnega mišičja (npr. tubokurarin):* hidroklorotiazid lahko potencira delovanje nedepolarizirajočih relaksantov skeletnega mišičja.

*Zdravila za zdravljenje protina:* hidroklorotiazid lahko zveča serumsko koncentracijo sečne kisline, zato je treba v takem primeru odmerke zdravil za zdravljenje protina prilagoditi. Odmerek probenecida ali sulfinpirazona je treba po potrebi zvečati. Med sočasnim zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki so lahko preobčutljivostne reakcije na alopurinol pogostejše.

*Kalcijeve soli:* tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija in tako zvišajo njegovo serumsko koncentracijo. Kadar dobiva bolnik pripravke s kalcijem ali zdravila, ki varčujejo s kalcijem (na primer vitamin D), je treba preverjati njegovo serumsko koncentracijo in odmerek kalcija po potrebi prilagoditi.

*Karbamazepin:* sočasna uporaba karbamazepina in hidroklorotiazida je povezana s tveganjem za pojav simptomatske hiponatriemije, zato je v tem primeru treba spremljati vrednosti elektrolitov. Če je mogoče, je treba uporabiti drugo skupino diuretikov.

*Druge interakcije:* tiazidni diuretiki lahko zvečajo hiperglikemični učinek blokatorjev beta in diazoksida. Antiholinergična zdravila (npr. atropin, beperiden) lahko zmanjšajo motiliteto prebavil in praznjenje želodca, zato se zveča biološka uporabnost tiazidnih diuretikov. Zaradi uporabe tiazidnih diuretikov se zveča nevarnost pojava neželenih učinkov amantadina. Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravil (npr. ciklofosfamida, metotreksata) skozi ledvice in zvečajo njihovo mielosupresivno delovanje.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost:

#### *Antagonisti angiotenzina II:*

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnija, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### *Hidroklorotiazid:*

Izkušnje z jemanjem hidroklorotiazida med nosečnostjo, zlasti v prvem trimesečju, so omejene. Študije na živalih so nezadostne. Hidroklorotiazid prehaja skozi posteljico. Na osnovi farmakološkega mehanizma delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti ogroža fetoplacentarno perfuzijo in lahko pri plodu ali novorojenčku povzroči zlatenico, motnje elektrolitskega ravnovesja in trombocitopenijo.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje gestacijskega edema, gestacijske hipertenzije ali preeklampsije zaradi nevarnosti zmanjšanja prostornine plazme in posledično zmanjšane pretoka preko posteljice, brez pozitivnih učinkov na potek bolezni.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v redkih primerih, ko ni možno uporabiti nobenega drugega zdravjenja.

Zdravilo Lartokaz vsebuje hidroklorotiazid, zato njegova uporaba v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočena. Že pred načrtovano nosečnostjo je treba izbrati drugo primerno zdravilo.

#### Dojenje:

##### *Antagonisti angiotenzina II:*

Podatkov o uporabi zdravila Lartokaz med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Lartokaz med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim profilom varnosti. To še posebej velja v času dojenja novorojencev ali nedonošenčkov.

Ni znano, ali se irbesartan ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri podganah kažejo na izločanje irbesartana ali njegovih presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

#### *Hidroklorotiazid:*

Hidroklorotiazid se v majhnih količinah izloča v materino mleko. Tiazidi v velikih odmerkih, ki povzročijo močno diurezo, lahko zmanjšajo nastajanje mleka. Uporaba zdravila Lartokaz med dojenjem ni priporočljiva. Če se zdravilo Lartokaz uporablja med dojenjem, je treba uporabiti najmanjši možni odmerek.

#### Plodnost:

Irbesartan ni vplival na plodnost podgan in njihovih potomcev v odmerkih, ki so povzročili prve znake toksičnih učinkov pri starših (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Na osnovi farmakodinamičnih lastnosti je malo verjetno, da bi zdravilo Lartokaz vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri vožnji motornih vozil in delu s stroji pa je treba upoštevati, da se med zdravljenjem hipertenzije občasno lahko pojavita omotičnost in utrujenost.

## **4.8 Neželeni učinki**



### Kombinacija irbesartan/hidroklorotiazid:

Med 898 bolniki s hipertenzijo, ki so v s placebom nadzorovanih študijah prejeli različne odmerke kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid (razpon: 37,5 mg/6,25 mg do 300 mg/25 mg), je 29,5 % bolnikov izkusilo neželene učinke. Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili omotica (5,6 %), utrujenost (4,9 %), navzea/bruhanje (1,8 %) in motnje uriniranja (1,4 %). Poleg tega so v študijah pogosto opazili tudi zvišanje vrednosti dušika sečnine v krvi (BUN) (2,3 %), kreatin-kinaze (1,7 %) in kreatinina (1,1 %).

V tabeli 1 so navedeni neželeni učinki, prejeti s spontanimi poročili, in tisti, o katerih so poročali v s placebom nadzorovanih študijah.

Pogostnost neželenih učinkov je v nadaljevanju navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost (pogostosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<i>Preiskave:</i>	Pogosti:	zvišanje vrednosti dušika sečnine v krvi (BUN), kreatinina in kreatin-kinaze
	Občasni:	znižanje vrednosti serumskega kalija in natrija
<i>Srčne bolezni:</i>	Občasni:	sinkopa, hipotenzija, tahikardija, edem
<i>Bolezni živčevja:</i>	Pogosti:	omotica
	Občasni:	ortostatska omotica
	Neznana pogostnost:	glavobol
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:</i>	Neznana pogostnost:	tinitus
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>	Neznana pogostnost:	kašelj
<i>Bolezni prebavil:</i>	Pogosti:	navzea/bruhanje
	Občasni:	driska
	Neznana pogostnost:	dispepsija, paragevzija
<i>Bolezni sečil:</i>	Pogosti:	motnje uriniranja
	Neznana pogostnost:	okvara delovanja ledvic, vključno s posameznimi primeri odpovedi ledvic pribolnikih s tveganjem (glejte poglavje 4.4)
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	Občasni:	otekanje udov
	Neznana pogostnost:	artralgija, mialgija
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>	Neznana pogostnost:	hiperkaliemija
<i>Žilne bolezni:</i>	Občasni:	zardevanje
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Pogosti:	utrujenost
<i>Bolezni imunskega sistema:</i>	Neznana pogostnost:	primeri preobčutljivostnih reakcij, kot so angioedem, izpuščaj, urtikarija
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	Občasni:	zlatenica
	Neznana pogostnost:	hepatitis, motnje delovanja jeter
<i>Motnje reprodukcije in dojk:</i>	Občasni:	motnje pri spolnosti, spremembe libida

Dodatni podatki o posameznih učinkovinah: poleg zgoraj naštetih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo med uporabo kombiniranega zdravila, se utegnejo med jemanjem zdravila Lartokaz pojaviti tudi neželeni učinki, o katerih so predhodno poročali pri jemanju posamezne zdravilne učinkovine. V tabeli 2 in 3 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi posamezne zdravilne učinkovine zdravila Lartokaz.

**Tabela 2:** Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi **irbesartana** samega

<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	Neznana pogostnost:	anemija, trombocitopenija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Občasni:	bolečina v prsnem košu
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	Neznana pogostnost:	anafilaktična reakcija vključno z anafilaktičnim šokom
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>	Neznana pogostnost:	hipoglikemija

**Tabela 3:** Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi **hidroklorotiazida** samega

<i>Preiskave:</i>	Neznana pogostnost:	neravnovesje elektrolitov (vključno s hipokaliemijo in hiponatriemijo, glejte poglavje 4.4), hiperurikemija, glikozurija, hiperglikemija in zvišanje vrednosti holesterola ter trigliceridov
<i>Srčne bolezni:</i>	Neznana pogostnost:	aritmija
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i>	Neznana pogostnost:	aplastična anemija, zavora delovanja kostnega mozga, nevtropenija/agranulocitoza, hemolitična anemija, levkopenija, trombocitopenija
<i>Bolezni živčevja:</i>	Neznana pogostnost:	vrtočlavlava, parestezija, omotica, nemir
<i>Očesne bolezni:</i>	Neznana pogostnost:	prehodno zamegljen vid, ksantopsija, akutna kratkovidnost in sekundarni akutni glavkom z zaprtim zakotjem, odstop žilnice
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>	Neznana pogostnost:	respiratorni distres (vključno s pljučnico in pljučnim edemom)
	Zelo redki:	Sindrom akutne dihalne stiske (ARDS) (glejte poglavje 4.4).
<i>Bolezni prebavil:</i>	Neznana pogostnost:	vnetje trebušne slinavke, anoreksija, driska, obstipacija, draženje želodca, vnetje žleze slinavke, izguba apetita
<i>Bolezni sečil:</i>	Neznana pogostnost:	intersticijski nefritis, motnje delovanja ledvic
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>	Neznana pogostnost:	anafilaktične reakcije, toksična epidermalna nekroliza, nekrotizirajoči angiitis (vaskulitis, vnetje kožnih žil ali mezgovnic), reakcije, podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa, fotosenzitivne reakcije, izpuščaji, urtikarija
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	Neznana pogostnost:	oslabelost, mišični krč
<i>Žilne bolezni:</i>	Neznana pogostnost:	ortostatska hipotenzija

<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Neznana pogostnost:	zvišana telesna temperatura
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	Neznana pogostnost:	zlatenica (intrahepatska holestatska zlatenica)
<i>Psihiatrične motnje:</i>	Neznana pogostnost:	depresija, motnje spanja
<i>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</i>	Neznana pogostnost:	nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)

Nemelanomski kožni rak: Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

Neželeni učinki hidroklorotiazida, ki so odvisni od odmerka (zlasti elektrolitske motnje), se lahko med titriranjem hidroklorotiazida povečajo.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (8) 2000 500  
Faks: +386 (8) 2000 510  
e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

O zdravljenju posledic prevelikega odmerjanja zdravila Lartokaz ni specifičnih podatkov. Bolnika je treba skrbno opazovati. Zdravljenje je simptomatsko in podporno. Ukrepanje je odvisno od tega, koliko časa je minilo od zaužitja prevelikega odmerka in kako hudi so simptomi. Pri bolniku je priporočeno izzvati bruhanje in/ali mu izprati želodec. Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja je lahko koristna tudi uporaba aktivnega oglja. Pogosto je treba preverjati serumske vrednosti elektrolitov in kreatinina. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj in mu hitro začeti nadomeščati sol in tekočino.

Po prevelikem odmerjanju irbesartana se najpogosteje pojavita hipotenzija in tahikardija; pojavi se lahko tudi bradikardija.

Po prevelikem odmerjanju hidroklorotiazida se pojavita izguba elektrolitov (hipokaliemija, hipokloremija, hiponatriemija) in dehidracija, ki sta posledica čezmerne diureze. Najpogostejši znaki in simptomi prevelikega odmerjanja so navzea in somnolenca. Posledica hipokaliemije so mišični krči in/ali povdarjene srčne aritmije, povezane s sočasno uporabo digitalisovih glikozidov in nekaterih antiaritmikov.

Irbesartan se s hemodializo ne izloči iz organizma. Koliko hidroklorotiazida se izloči s hemodializo, niso ugotavljali.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

## 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II, kombinacije, oznaka ATC: C09DA04

### Mehanizem delovanja

Zdravilo Lartokaz je kombinacija irbesartana, antagonist angiotenzina II, in tiazidnega diuretika hidroklorotiazida. Antihipertenzijski učinek obeh učinkovin je aditiven in zvišan krvni tlak se zniža bolj kot po jemanju samo ene od učinkovin.

Irbesartan je močan selektivni antagonist receptorjev (podtipa AT<sub>1</sub>) angiotenzina II. Uporablja se peroralno. Zavira vse učinke angiotenzina II, ki jih posredujejo receptorji AT<sub>1</sub>, ne glede na izvor in pot nastanka angiotenzina II. Zaradi selektivnega antagonizma receptorjev angiotenzina II (AT<sub>1</sub>) se zvečata plazemski koncentraciji renina in angiotenzina II in zniža plazemska koncentracija aldosterona. Priporočeni odmerki irbesartana na serumsko koncentracijo kalija bistveno ne vplivajo pri bolnikih, pri katerih ni nevarnosti za pojav motenj ravnovesja elektrolitov (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Irbesartan ne zavira ACE (kininaza-II), encima, ki tvori angiotenzin II in razgrajuje bradikinin v neaktivne presnovke. Irbesartan za svoje delovanje ne potrebuje presnovne aktivacije.

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Antihipertenzijski mehanizem delovanja tiazidnih diuretikov ni natančno znan. Tiazidi vplivajo na mehanizem reabsorpcije elektrolitov v ledvičnih tubulih, in sicer tako, da neposredno zvečajo izločanje približno enakih količin natrija in klorida. Zaradi diuretskega delovanja hidroklorotiazida se zmanjša prostornina plazme ter zvečata aktivnost renina in izločanje aldosterona; posledično se zveča izguba kalija in hidrogenkarbonata v seču ter zmanjša serumska koncentracija kalija. Med hkratnim zdravljenjem z irbesartanom se verjetno, zaradi blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron, zmanjša izplavljanje kalija, ki ga povzročajo ti diuretiki. Diureza se zveča 2 uri po zaužitju hidroklorotiazida, njegov učinek je največji čez približno 4 ure, traja pa približno 6-12 ur.

Kombinacija hidroklorotiazida in irbesartana povzroči od odmerka odvisno aditivno znižanje krvnega tlaka znotraj terapevtskega intervala. Diastolični krvni tlak se je pri bolnikih, pri katerih zdravljenje s 300 mg irbesartana ni bilo dovolj učinkovito in so začeli jemati tudi po 12,5 mg hidroklorotiazida enkrat na dan, 24 ur po zaužitju odmerka znižal za povprečno 6,1 mmHg bolj kot po uporabi placeba. Med kombiniranim zdravljenjem s 300 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida se je sistolični krvni tlak znižal do 13,6 mmHg, diastolični pa do 11,5 mmHg bolj kot po uporabi placeba.

Omejeni klinični podatki (7 od 22 bolnikov) kažejo, da se lahko bolniki, ki niso urejeni s kombinacijo 300 mg/12,5 mg, odzovejo na povečanje na 300 mg/25 mg. Pri teh bolnikih so opazili stopnjevanje učinka na znižanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka (sistoličnega za 13,3 mmHg, diastoličnega za 8,3 mmHg).

Pri bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo, ki so enkrat na dan dobili po 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida, se je 24 ur po zaužitju odmerka sistolični krvni tlak znižal za 12,9 mmHg bolj kot po uporabi placeba, diastolični pa za 6,9 mmHg. Največji učinek je bil dosežen po 3-6 urah.

Ocenjevanje krvnega tlaka pri bolnikih, ki so jim ga merili 24 ur in so dobivali enkrat na dan po 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida je pokazal, da se je krvni tlak v obdobju 24 ur konstantno zmanjševal in da je srednje 24 urno znižanje sistoličnega krvnega tlaka 15,8 mmHg večje kot pri uporabi placeba, diastoličnega pa za 10,0 mmHg. Med 24-urnim merjenjem krvnega tlaka pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Lartokaz 150 mg/12,5 mg, je bilo razmerje med najmanjšim in največjim učinkom 100%. Pri merjenju z manšeto v ambulanti je bilo pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Lartokaz 150 mg/12,5 mg, to razmerje 68%, pri tistih, ki so dobivali zdravilo Lartokaz 300 mg/12,5 mg, pa 76%. Krvni tlak se v 24 urah, niti v najnižji točki, ni čezmerno znižal. Pri odmerjanju enkrat na dan je bilo znižanje krvnega tlaka varno in učinkovito.

Pri bolnikih, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem s 25 mg hidroklorotiazida ni dovolj znižal, se je po dodatku irbesartana sistolični krvni tlak dodatno znižal za povprečno 11,1 mmHg glede na placebo, diastolični pa za 7,2 mmHg.

Krvni tlak se zniža že po prvem odmerku irbesartana in hidroklorotiazida, izrazito v 1-2 tednih, najbolj pa v 6-8 tednih. V študijah, ki so trajale dolgo časa, so ugotovili, da je učinek irbesartana/hidroklorotiazida trajal še več kot eno leto. Posebnih študij z zdravilom Lartokaz ni, kljub temu pa povratnega zvišanja krvnega tlaka pri bolnikih, ki so jemali bodisi irbesartan bodisi hidroklorotiazid, po prenehanju jemanja zdravila niso opazili.

Vpliva kombiniranega zdravljenja z irbesartanom in hidroklorotiazidom na obolevnost in smrtnost niso preučevali. V epidemioloških študijah so ugotovili, da se zaradi dolgotrajnega zdravljenja s hidroklorotiazidom zmanjša nevarnost pojava bolezni srca in ožilja in umrljivosti zaradi njih.

Odziv na zdravljenje z zdravilom Lartokaz ni odvisen od starosti ali spola. Pri temnopoltih bolnikih s hipertenzijo je odziv na samostojno zdravljenje z irbesartanom pomembno manjši, podobno kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na renin-angiotenzinski sistem. Če se irbesartanu doda majhen odmerek hidroklorotiazida (na primer 12,5 mg na dan), se antihipertenzivni učinek pri temnopoltih bolnikih približa tistemu pri netemnopoltih bolnikih.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost zdravila Lartokaz kot začetnega zdravila za zdravljenje hude hipertenzije (definirana kot diastolični tlak v sedečem položaju (SeDBP)  $\geq 110$  mmHg) sta bili ovrednoteni z multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, z učinkovino nadzorovano, 8-tedensko študijo paralelnih skupin. Skupaj je bilo randomiziranih 697 bolnikov v razmerju 2:1, bodisi na irbesartan/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg bodisi na irbesartan 150 mg. Po enem tednu zdravljenja so odmerek sistematično povečali (pred ovrednotenjem odziva na nižji odmerek) na irbesartan/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg oziroma irbesartan 300 mg.

V študijo je bilo vključenih 58% bolnikov moškega spola. Srednja starost bolnikov je bila 52,5 let, 13% bolnikov je bilo starih 65 let ali starejših. 75 let ali več je bilo starih le 2% bolnikov. Dvanajst odstotkov (12%) bolnikov je imelo sladkorno bolezen, 34% bolnikov pa hiperlipidemijo. Najpogostejša bolezen srca je bila stabilna angina pectoris, ki jo je imelo 3,5% vključenih bolnikov.

Primarni cilj te študije je bil primerjati odstotek bolnikov z nadzorovano vrednostjo diastoličnega tlaka v sedečem položaju (SeDBP  $< 90$  mmHg) v 5. tednu zdravljenja. Vrednost SeDBP  $< 90$  mmHg je bila dosežena pri sedeminštiridesetih odstotkih (47,2%) bolnikov, ki so se zdravili s kombinacijo in 33,2% bolnikov, ki so se zdravili z irbesartanom ( $p = 0,0005$ ). Ob vključitvi v študijo je bila srednja vrednost krvnega tlaka v obeh skupinah približno 172/113 mmHg. Po 5-ih tednih zdravljenja se je v skupini, ki je prejela irbesartan/hidroklorotiazid, zmanjšala za 30,8/24,0 mmHg (sistolični/diastolični krvni tlak v sedečem položaju), v skupini, ki je prejela irbesartan pa za 21,1/19,3 mmHg ( $p < 0,0001$ ).

Pri bolnikih, ki so se zdravili s kombinacijo, so poročali o enaki vrsti in pogostosti neželenih učinkov kot pri bolnikih, ki so se zdravili samo z eno zdravilno učinkovino. Med 8-tedenskim zdravljenjem niso v nobeni skupini poročali o pojavu sinkope. V skupini, ki je prejela kombinacijo učinkovin so pri 0,6% bolnikov poročali o pojavu hipotenzije in pri 2,8% bolnikov o pojavu omotice. V skupini, ki je prejela samo eno učinkovino, o pojavu hipotenzije niso poročali, o pojavu omotice pa so poročali pri 3,1% bolnikov.

#### Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes). Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazili večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali

hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

#### *Nemelanomski kožni rak:*

Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom. Ena od študij je vključevala 71.533 bolnikov z bazaloceličnim karcinomom in 8.629 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom, ki so jih primerjali s kontrolnim vzorcem 1.430.833 bolnikov z bazaloceličnim karcinomom in 172.462 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom. Veliki odmerki hidroklorotiazida (kumulativno  $\geq 50.000$  mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obetov (OR) 1,29 (95-odstotni IZ: 1,23–1,35) za bazalocelični karcinom in 3,98 (95-odstotni IZ: 3,68–4,31) za ploščatocelični karcinom. Pokazalo se je jasno razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom nanj, tako pri bazaloceličnem karcinomu kot pri ploščatoceličnem karcinomu. Druga študija je pokazala možno povezavo med rakom ustnice (ploščatoceličnim karcinomom) in izpostavljenostjo hidroklorotiazidu. S pomočjo strategije vzorčenja iz tveganih populacij so primerjali 633 primerov raka ustnice s kontrolno populacijo 63.067 bolnikov. Razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom so dokazali s tem, da se je prilagojeni OR z 2,1 (95-odstotni IZ: 1,7–2,6), zvišal na 3,9 (3,0–4,9) pri velikih odmerkih ( $\sim 25.000$  mg) in celo na 7,7 (5,7–10,5) pri največjih kumulativnih odmerkih ( $\sim 100.000$  mg) (glejte tudi poglavje 4.4).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetične lastnosti posameznih učinkovin se med njuno hkratno uporabo ne spremenijo.

### Absorpcija

Irbesartan in hidroklorotiazid sta peroralno aktivni učinkovini, ki za aktivnost ne potrebuje biotransformacije. Po peroralnem jemanju zdravila Lartokaz je biološka uporabnost irbesartana približno 60-80%, hidroklorotiazida pa 50-80%. Sočasno uživanje hrane na biološko uporabnost zdravila Lartokaz ne vpliva. Najvišja plazemska koncentracija irbesartana se doseže 1,5-2 ure po peroralnem jemanju, najvišja plazemska koncentracija hidroklorotiazida pa čez 1-2,5 ure.

Na plazemske beljakovine se veže približno 96% irbesartana, na celične sestavine krvi pa zanemarljivo malo. Porazdelitveni volumen irbesartana je 53-93 litrov. Na plazemske beljakovine se veže približno 68% hidroklorotiazida; njegov porazdelitveni volumen je 0,83 do 1,14 l/kg.

### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika irbesartana v odmerku 10 do 600 mg je linearna in odvisna od odmerka. Po zaužitju odmerka, večjega od 600 mg, ne pride do proporcionalnega zvečanja absorpcije; mehanizem tega pojava ni znan. Celoten telesni očistek je 157 do 176 ml/min, ledvični pa 3 do 3,5 ml/min. Končni razpolovni čas izločanja irbesartana je 11 do 15 ur. Stanje dinamičnega ravnovesja se doseže v treh dneh jemanja zdravila enkrat na dan. Omejeno kopičenje irbesartana v plazmi ( $< 20\%$ ) se pojavi po več dneh jemanja irbesartana enkrat na dan. V študiji so ugotovili nekoliko višjo koncentracijo irbesartana pri ženskah s hipertenzijo. Razlik pri razpolovnem času in kopičenju ni. Prilagoditev odmerka pri ženskah ni potrebna. Vrednosti AUC in  $C_{max}$  za irbesartan sta pri starejših osebah ( $\geq 65$  let) nekoliko večji kot pri mlajših (18 do 40 let). Končna razpolovna časa pa se bistveno ne razlikujeta. Starejšim bolnikom odmerka ni

treba prilagoditi. Srednji razpolovni čas hidroklorotiazida je 5 do 15 ur.

#### Biotransformacija

Po peroralni ali intravenski uporabi irbesartana <sup>14</sup>C je v obtoku 80 do 85% nespremenjene učinkovine. Irbesartan se presnavlja v jetrih s konjugacijo z glukuronsko kislino in z oksidacijo. Glavni presnovek v obtoku je irbesartanov glukuronid (približno 6%). Študije *in vitro* kažejo, da se irbesartan oksidira predvsem s pomočjo encima CYP2C9 citokroma P450; učinek izoencima CYP3A4 je zanemarljiv.

#### Izločanje

Irbesartan in njegovi presnovki se izločajo z žolcem in skozi ledvice. Po peroralni ali intravenski uporabi irbesartana <sup>14</sup>C se s sečem izloči približno 20% radioaktivne snovi, preostanek pa z blatom. V nespremenjeni obliki se s sečem izloči manj kot 2% odmerka. Hidroklorotiazid se ne presnavlja, temveč se hitro izloči skozi ledvice. V 24 urah se v nespremenjeni obliki izloči najmanj 61% peroralnega odmerka hidroklorotiazida. Hidroklorotiazid prehaja skozi placento, ne pa tudi skozi hematoencefalno bariero in se izloča v materino mleko.

#### Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro in pri tistih na hemodializi farmakokinetični parametri irbesartana niso bistveno spremenjeni. Irbesartan se s hemodializo ne odstrani iz organizma. Pri bolnikih z ledvičnim očistkom < 20 ml/min se razpolovni čas izločanja hidroklorotiazida podaljša na 21 ur.

#### Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno cirozo farmakokinetični parametri irbesartana niso bistveno spremenjeni. Študij pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso izvedli.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

#### Irbesartan/hidroklorotiazid

Potencialno toksičnost kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid so po peroralnem dajanju ocenjevali pri podganah in opicah, v raziskavah ki so trajale do 6 mesecev. Toksičnega delovanja, ki bi bilo pomembno tudi za terapevtske odmerke pri ljudeh, niso dokazali.

Pri podganah in opicah, ki so prejemale kombinacijo 10 mg irbesartana in 10 mg hidroklorotiazida na kg/dan ter 90 mg irbesartana in 90 mg hidroklorotiazida na kg/dan, so se po znižanju krvnega tlaka (pri čemer niso opazili pomembnih toksikoloških interakcij) zaradi uporabe ene učinkovine ali kombiniranega dajanja pojavile naslednje spremembe:

- ledvične spremembe so se kazale kot blago zvečanje sečnine in kreatinina v serumu ter hiperplazija/hipertrofija jukstaglomerulnega aparata, kar je neposredna posledica interakcije med irbesartanom in sistemom renin-angiotenzin;
- blago zmanjšanje eritrocitnih parametrov (eritrocitov, hemoglobina in hematokrita);
- pri nekaj podganah, ki so v študiji toksičnosti 6 mesecev dobivale po 90 mg irbesartana na kg/dan in 90 mg hidroklorotiazida na kg/dan ter kombinacijo irbesartana in hidroklorotiazida (10 mg/10 mg/kg/dan), so opazili spremembo barve želodca, razjede in fokalno nekrozo želodčne sluznice; teh lezij pri opicah ni bilo;
- znižanje kalija v serumu med uporabo hidroklorotiazida, ki je bilo med kombiniranim dajanjem z irbesartanom manj izrazito.

Večina naštetih učinkov je verjetno posledica farmakološke aktivnosti irbesartana (blokade z angiotenzinom II inducirane inhibicije sproščanja renina in stimulacije celic, v katerih renin nastaja), in se pojavijo tudi med uporabo zaviralcev angiotenzin-konvertaze. Ugotovitve pa ne veljajo za terapevtske odmerke irbesartana/hidroklorotiazida pri ljudeh.

Podganje samice so dobivale toksične odmerke irbesartana in hidroklorotiazida v kombinaciji, vendar se teratogeni učinki niso pojavili. Vpliva kombinirane uporabe irbesartana in hidroklorotiazida na plodnost v študijah na živalih niso ugotavljali, kajti neželenih učinkov na plodnost bodisi irbesartana bodisi hidroklorotiazida pri živalih in ljudeh niso dokazali. V študijah na živalih so ugotovili, da drugi antagonist angiotenzina II vpliva na plodnost. To so ugotovili tudi med kombinirano uporabo hidroklorotiazida in

majhnega odmerka tega drugega antagonista angiotenzina II.

Dokazov o mutagenem in klastogenem delovanju kombinacije irbesartana in hidroklorotiazida ni. Kancerogenega delovanja te kombinacije v študijah na živalih niso ugotavljali.

#### Irbesartan

Dokazov o nenormalni sistemski toksičnosti ali toksičnosti za ciljni organ pri klinično primernih odmerkih ni. V predkliničnih varnostnih študijah so veliki odmerki irbesartana ( $\geq 250$  mg/kg/dan pri podganah in  $\geq 100$  mg/kg/dan pri opicah) povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit). Zelo veliki odmerki irbesartana ( $\geq 500$  mg/kg/dan) so povzročili degeneracijske spremembe ledvic (kot na primer intersticijski nefritis, razširjanje tubulov, bazofilne tubule, zvečano plazemsko koncentracijo sečnine in kreatinina) pri podganah in opicah, kar je bila verjetno posledica hipotenzivnega učinka zdravila, zaradi katerega se je zmanjšala renalna perfuzija. Irbesartan je povzročil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaglomerulnih celic (pri podganah po odmerku  $\geq 90$  mg/kg/dan in pri opicah po odmerku  $\geq 10$  mg/kg/dan). Vse te spremembe so bile verjetno posledica farmakološke aktivnosti irbesartana. Pri terapevtskih odmerkih irbesartana pri ljudeh ne kaže, da bi bila hiperplazija/hipertrofija jukstaglomerulnih celic kakorkoli pomembna.

Dokazov o mutagenosti, klastogenosti ali karcinogenosti ni.

V študijah pri samcih in samicah podgan plodnost in sposobnost razmnoževanja nista bili prizadeti niti pri peroralnih odmerkih irbesartana, ki so pri starših povzročili toksične učinke (od 50 do 650 mg/kg/dan), vključno s pogini pri največjih odmerkih. Pomembnih učinkov na število rumenih telesc, nidacijo ali preživetje zarodkov niso opazili. Irbesartan ni vplival na preživetje, razvoj ali sposobnost razmnoževanja potomcev. V študijah pri živalih so v zarodkih podgan in kunčjih samic odkrili z radioaktivnim izotopom označen irbesartan. Irbesartan se izloča v mleko doječih podgan. V študijah na živalih so ugotovili pojav prehodnih toksičnih učinkov (zvečano votlino ledvičnega meha, hidroureter ali podkožni edem) pri plodovih podgan, ki pa so po rojstvu izginili. Pri kuncih je prišlo do abortusa ali zgodnje absorpcije pri odmerkih, ki so povzročili pomembno toksičnost pri samici, vključno s smrtjo. Teratogenih učinkov pri podganah ali kuncih niso opazili.

#### Hidroklorotiazid

Na nekaj eksperimentalnih modelih so opazili genotoksično in karcinogeno delovanje hidroklorotiazida, vendar pa dokazi niso zanesljivi. Hkrati pa tudi izkušnje z uporabo hidroklorotiazida pri ljudeh niso potrdile povezanosti med tem zdravilom in pogostejšim pojavom neoplazem.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Povidon K29-32 (E1201)  
Magnezijev stearat (E470b)  
Celuloza, mikrokristalna (E460(i))  
Laktoza monohidrat  
Premreženi natrijev karmelozat (E468)  
Brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)  
Hidrogenirano ricinusovo olje  
Koruzni škrob

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**



Lartokaz 150 mg/12,5 mg tablete

3 leta

Lartokaz 300 mg/12,5 mg tablete

3 leta

Lartokaz 300 mg/25 mg tablete

2 leti

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

PVC-PE-PVDC (trojni)/aluminijast pretisni omot: Velikosti pakiranja: 14, 28, 56 in 98 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

LABORATORIOS LICONSA, S.A.

C/ Dulcinea S/N

28805 Alcalá de Henares, Madrid

Španija

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/11/00876/001-012

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 07.07.2011

Datum zadnjega podaljšanja: 13.06.2014

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

07.06.2022