

# POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

## 1. IME ZDRAVILA

Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz 300 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožna snov: 20,5 mg laktoze monohidrata na filmsko obloženo tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete, marelične barve, z vtisnjenim napisom 300H na eni strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Fiksna kombinacija je indicirana pri odraslih bolnikih, pri katerih krvni tlak ni zadovoljivo nadzorovan s samim irbesartanom ali samim hidroklorotiazidom (glejte poglavje 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Zdravilo Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz se lahko jemlje enkrat dnevno, skupaj s hrano ali brez nje.

Priporoča se določanje najustrežnejših odmerkov posameznih sestavin (t.j. irbesartana in hidroklorotiazida).

Kadar je to klinično primerno, lahko pride v poštev neposreden prehod z zdravljenja s posamičnim zdravilom na zdravljenje s fiksno kombinacijo zdravil.

- Zdravilo Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz 150 mg/12,5 mg se lahko uporablja pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni zadovoljivo nadzorovan s posamezno terapijo hidroklorotiazida ali 150 mg irbesartana.
- Zdravilo Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz 300 mg/12,5 mg se lahko uporablja pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni zadovoljivo nadzorovan z irbesartanom 300 mg ali z zdravilom Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz 150 mg/12,5 mg.

- Zdravilo Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz 300 mg/25 mg se lahko uporablja pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni zadovoljivo nadzorovan s kombinacijo irbesartana/hidroklorotiazida 300 mg/12,5 mg.

Dajanje odmerkov, večjih od 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida enkrat dnevno, ni priporočljivo. Kadar je to potrebno je zdravilo Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz mogoče dajati skupaj z nekim drugim zdravilom za zdravljenje hipertenzije (glejte poglavje 4.5).

#### Posebne populacije

##### *Ledvična okvara*

Zaradi hidroklorotiazida, ki ga zdravilo vsebuje, uporaba zdravila Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz pri bolnikih s hudimi motnjami v delovanju ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ni priporočljiva. Pri tej skupini bolnikov je namesto tiazidov bolje uporabiti diuretike, ki delujejo na Henlejevo zanko.

Pri bolnikih z ledvično okvaro, pri katerih je očistek kreatinina  $\geq 30$  ml/min, prilagajanje odmerkov na začetku zdravljenja ni potrebno (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

##### *Jetrna okvara*

Uporaba zdravila Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz ni indicirana pri bolnikih s hudo jetrno okvaro. Pri bolnikih z motnjami v delovanju jeter je treba tiazide uporabljati previdno. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro prilagajanje odmerkov zdravila Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz ni potrebno (glejte poglavje 4.3).

##### *Starejši bolniki*

Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerkov zdravila Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz ni potrebno.

##### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz pri otrocih in mladostnikih nista potrjeni, zato uporabe pri tej populaciji ne priporočamo. Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

Za peroralno uporabo.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost za zdravilni učinkovini, za katero koli pomožno snov, navedeno poglavju 6.1, ali druge derivate sulfonamidov (hidroklorotiazid je substanca pridobljena iz sulfonamidov)
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6)
- Bolniki s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min)
- Bolniki z refraktarno hipokaliemijo, hiperkalcemijo
- Bolniki s hudo jetrno okvaro, biliarno cirozo in holestazo
- Sočasna uporaba zdravila Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz z zdravili, ki vsebujejo aliskiren pri bolnikih z diabetesom ali z zmerno do hudo ledvično okvaro (stopnja glomerularne filtracije (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (glejte poglavje 4.4 in 4.5).

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

#### ***Hipotenzija - bolniki z zmanjšanim volumnom tekočin***

Simptomatska hipotenzija se pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom, ki jemljejo zdravilo Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz, nimajo pa drugih dejavnikov tveganja za hipotenzijo, pojavi le

redko. Pojav simptomatske hipotenzije bi bilo mogoče pričakovati pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom in/ali primanjkljajem natrija zaradi intenzivnega zdravljenja z diuretiki, omejenega vnosa soli s hrano, driske ali bruhanja. Taka stanja je treba popraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz.

### ***Stenoza ledvične arterije - renovaskularna hipertenzija***

Kadar se bolniki z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije pri eni sami delujoči ledvici zdravijo z inhibitorji angiotenzinske konvertaze ali antagonisti angiotenzina II, je tveganje za pojav zelo izrazite hipotenzije in ledvične insuficience povečano. Pri takih bolnikih je treba delovanje ledvic skrbno spremljati. Medtem ko to pri zdravilu Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz ni dokumentirano, pa je podoben učinek treba pričakovati.

### ***Ledvična okvara in presaditev ledvic***

Kadar se zdravilo Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz uporablja pri bolnikih z motnjami v delovanju ledvic je priporočljivo redno spremljanje ravni kalija, kreatinina in sečne kisline v serumu. Nobenih izkušenj ni kar zadeva uporabo zdravila Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz pri bolnikih, pri katerih je bila v bližnji preteklosti opravljena presaditev ledvic. Zdravila Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz se pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z motnjami v delovanju ledvic lahko zaradi jemanja tiazidnih diuretikov pride do pojava azotemije. Bolnikom z ledvično okvaro, pri katerih je ledvični očistek  $\geq 30$  ml/min, odmerka zdravila ni treba prilagajati. Vendar pa je treba pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina  $\geq 30$  ml/min, toda < 60 ml/min) to fiksno kombinacijo dajati previdno.

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

Dvojna blokada RAAS s kombinacijo zdravila Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz in aliskirena ni priporočljiva, ker poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in spremembe v delovanju ledvic. Uporaba zdravila Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz v kombinaciji z aliskirenom je kontraindicirana pri bolnikih z diabetesom ali ledvično okvaro (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (glejte poglavje 4.5).

### ***Jetrna okvara***

Tiazidne diuretike je treba uporabljati previdno pri bolnikih z motnjami v delovanju jeter ali z napredujočo jetrno boleznijo, saj lahko že majhne spremembe v ravnotežju tekočin in elektrolitov povzročijo jetrno komo. Kliničnih izkušenj z uporabo zdravila Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz pri bolnikih z jetrno okvaro ni.

### ***Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija***

Kot pri ostalih vazodilatatorjih, je potrebna posebna previdnost pri bolnikih, ki trpijo zaradi stenoze aortne ali mitralne zaklopke, ali zaradi obstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.

### ***Primarni aldosteronizem***

Bolniki s primarnim aldosteronizmom se na splošno ne bodo odzivali na zdravljenje z antihipertenzivnimi zdravili, ki delujejo na ta način, da zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron. Zato uporaba zdravila Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz ni priporočljiva.

### ***Vpliv na presnovo in žleze z notranjim izločanjem***

Zdravljenje s tiazidnimi diuretiki lahko neugodno vpliva na toleranco za glukozo. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo bi lahko bilo potrebno prilagoditi odmerek insulina ali peroralnih antidiabetikov. Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki se lahko latentni diabetes mellitus spremeni v manifestnega.

Zdravljenje s tiazidnimi diuretiki je bilo povezano s povečevanjem ravni holesterola in trigliceridov, vendar pa je pri bolnikih, ki so diuretik prejeli v odmerku 12,5 mg, kolikor ga vsebuje zdravilo Irbesartan/hidroklortiazid Sandoz, bil ta učinek zelo majhen ali pa ga sploh ni bilo. Pri določenih bolnikih, ki jemljejo tiazidne diuretike, lahko pride do pojava hiperurikemije ali odkritega protina.

### ***Motnje v ravnotežju elektrolitov***

Kot pri vseh bolnikih, ki prejemajo diuretike, je potrebno redno določati koncentracije elektrolitov v serumu v primernih časovnih presledkih.

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklortiazidom, lahko povzročijo motnje v ravnotežju tekočin ali elektrolitov (hipokaliemijo, hiponatriemijo, hipokloriemično alkalozo). Opozorilni znaki motenj v ravnotežju tekočin ali elektrolitov so: suha usta, žeja, oslabeledost, letargija, zaspanost, nemirnost, bolečine ali krči v mišicah, utrujenost mišic, hipotenzija, oligurija, tahikardija in prebavne motnje, kot na primer navzea ali bruhanje.

Čeprav med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki lahko pride do pojava hipokaliemije, pa sočasno zdravljenje z irbesartanom lahko zmanjša z diuretiki povzročeno hipokaliemijo. Nevarnost za pojav hipokaliemije je največja pri bolnikih z jetrno cirozo, pri bolnikih z obilno diurezo, bolnikih, ki peroralno ne prejemajo dovolj elektrolitov, in pri tistih, ki se sočasno zdravijo s kortikosteroidi ali adrenokortikotropnim hormonom (ACTH).

Nasprotno pa lahko zaradi irbesartana, ki ga vsebuje zdravilo Irbesartan/hidroklortiazid Sandoz, pride do pojava hiperkaliemije, zlasti pri bolnikih z ledvično okvaro in/ali srčnim popuščanjem ter sladkorno boleznijo. Pri ogroženih bolnikih je priporočljivo ustrezno spremljanje ravni kalija v serumu. Pri sočasnem zdravljenju z diuretiki, ki zadržujejo kalij, kalijeve dodatki, ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, in zdravilom Irbesartan/hidroklortiazid Sandoz je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Ni nobenih podatkov o tem, da bi irbesartan zmanjšal ali preprečil pojav z diuretiki povzročene hiponatriemije. Primanjkljaj klorida je običajno blag in ga običajno ni treba zdraviti.

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija s sečem in povzročijo občasno in blago povečanje ravni kalcija v serumu v odsotnosti motenj v presnavljanju kalcija. Izrazita hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Zdravljenje s tiazidi je treba prekiniti pred izvedbo preiskav za preverjanje delovanja obščitničnih žlez.

Ugotovili so, da tiazidi povečajo izločanje magnezija s sečem, zaradi česar lahko pride do pojava hipomagneziemije.

### ***Litij***

Sočasna uporaba litija in zdravila Irbesartan/hidroklortiazid Sandoz ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

### ***Preizkus za ugotavljanje prisotnosti nedovoljenih poživil***

Hidroklortiazid, ki ga zdravilo vsebuje, bi lahko povzročil, da bi bil rezultat preverjanja prisotnosti nedovoljenih poživil 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 hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali osnovnim obolenjem ledvic, vključno s stenozo ledvične arterije), je bilo zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze ali antagonisti angiotenzina II, ki vplivajo na ta sistem, povezano s pojavom akutne hipotenzije, azotemije, oligurije, redko pa z akutno odpovedjo delovanja ledvic (glejte poglavje 4.5). Kot pri vseh antihipertenzivnih zdravilih ima lahko preveliko zmanjšanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično kardiovaskularno boleznijo za posledico miokardni infarkt ali kap.

Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid se lahko pojavijo tako pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli alergijo ali bronhialno astmo, kot pri tistih, ki ju še niso imeli, vendar pa se pogosteje pojavljajo pri tistih, ki so alergijo ali bronhialno astmo že imeli.

Pri bolnikih, ki jemljejo tiazidne diuretike, so opazali poslabšanje ali ponoven pojav sistemskega eritematoznega lupusa.

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so poročali o primerih preobčutljivostnih reakcij na svetlobo (glejte poglavje 4.8). V primeru, da pride do pojava preobčutljivostne reakcije na svetlobo, je priporočljivo z zdravljenjem prenehati. V kolikor bi bila ponovna uporaba diuretika neobhodna, je izpostavljene dele kože priporočljivo zaščititi pred soncem ali umetnim UVA žarčenjem.

### ***Nosečnost***

Antagonistov angiotenzina II (AIIRA) se ne sme začeti uporabljati med nosečnostjo. Razen v primeru, ko se presodi, da je nadaljevanje zdravljenja z AIIRA neobhodno, je treba pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, preiti na zdravljenje z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, za katera je dokazano, da je njihova uporaba med nosečnostjo varna. Ko je nosečnost ugotovljena, je treba z zdravljenjem z AIIRA takoj prenehati, in, če je to primerno, začeti z zdravljenjem z drugimi zdravili (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

### ***Posebna opozorila, ki se nanašajo na pomožne snovi***

Zdravilo Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

### ***Akutna kratkovidnost (miopija) in sekundarni akutni glavkom z ozkim zakotjem***

Sulfonamidi ali sulfonamidni derivati, ki se uporabljajo za zdravljenje, lahko povzročijo idiosinkratsko reakcijo, zaradi katere se razvije prehodna kratkovidnost in akutni glavkom z ozkim zakotjem. Hidroklorotiazid spada med sulfonamide. Doslej so poročali le o osamljenih primerih akutnega glavkoma z ozkim zakotjem povezanih s hidroklorotiazidom. Simptomi vključujejo akutno zmanjšanje vidne ostrine ali bolečino v očeh in se običajno pojavijo v nekaj urah ali tednih po začetku uporabe zdravila. Nezdravljeni akutni glavkom z ozkim zakotjem lahko povzroči trajno izgubo vida. Primarni ukrep je prekinitev vnosa zdravila v najkrajšem možnem času. Če očesni tlak še vedno ni nadzorovan, je morda treba razmisliti o pravočasnem medicinskem ali kirurškem zdravljenju. Med dejavnike tveganja za razvoj akutnega glavkoma z ozkim zakotjem spada tudi alergija na sulfonamid ali penicilin v anamnezi (glejte poglavje 4.8).

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

### ***Druga antihipertenzivna zdravila***

Sočasna uporaba drugih antihipertenzivnih zdravil lahko okrepi antihipertenziven učinek zdravila Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz. Irbesartan in hidroklorotiazid (v odmerkih do 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida) so varno dajali skupaj z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, vključno z zaviralci kalcijevih kanalčkov in antagonisti adrenergičnih receptorjev beta. Predhodno zdravljenje z velikimi odmerki diuretikov ima lahko za posledico zmanjšanje količine tekočin v telesu in tveganje za pojav hipotenzije, ko se zdravljenje z irbesartanom skupaj s tiazidnim diuretikom ali brez njega začne, razen če se najprej ne odpravi primanjkljaja tekočin (glejte poglavje 4.4).

### ***Zdravila, ki vsebujejo aliskiren***

Sočasno jemanje zdravila Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz in zdravil, ki vsebujejo aliskiren je kontraindicirano pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali zmerno do hudo okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) in tudi pri drugih bolnikih ni priporočljivo.

## ***Litij***

Med sočasno uporabo litija skupaj z zaviralci angiotenzinske konvertaze so poročali o reverzibilnih povečanjih koncentracij litija v serumu in toksičnosti. Do sedaj so o podobnih učinkih pri uporabi irbesartana poročali zelo redko. Poleg tega tiazidi zmanjšujejo ledvični očistek litija, zato bi se med zdravljenjem z zdravilom Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz lahko povečala nevarnost zastrupitve z litijem. Sočasna uporaba litija in zdravila Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če je uporaba take kombinacije potrebna, je priporočljivo skrbno preverjanje ravni litija v serumu.

## ***Zdravila, ki vplivajo na kalij***

Zmanjševanje koncentracije kalija, ki ga povzroča hidroklorotiazid, omili irbesartan, ki zadržuje kalij. Kljub temu pa bi bilo mogoče pričakovati, da se bo ta učinek hidroklorotiazida na kalij povečal pri sočasni uporabi drugih zdravil, ki so povezana s povečanim izgubljanjem kalija in hipokaliemijo (npr. drugi kaliuretični diuretiki, odvajala, amfotericin, karbenoksolon, natrijeva sol penicilina G). Obratno pa je na podlagi izkušenj z drugimi zdravili, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron, mogoče sklepati, da se lahko pri sočasni uporabi diuretikov, ki zadržujejo kalij, kalijevih dodatkov, nadomestkov za sol, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povečujejo koncentracije kalija v serumu (na primer natrijev heparinat), koncentracija kalija v serumu poveča. Pri bolnikih s povečanim tveganjem je priporočljivo ustrezno spremljati ravni kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

## ***Zdravila, na katera vplivajo motnje v koncentracijah kalija v serumu***

Kadar se zdravilo Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz uporablja sočasno z zdravili, na katera vplivajo motnje v koncentracijah kalija v serumu (npr. z digitalisovimi glikozidi, antiaritmiki), je priporočljivo redno preverjanje ravni kalija v serumu.

## ***Nesteroidna protivnetna zdravila***

Kadar se antagonist angiotenzina II uporablja sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (npr. selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino (> 3 g/dan) in neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAR)), lahko pride do zmanjšanja antihipertenzivnega učinka.

Tako kot pri zaviralcih angiotenzinske konvertaze ima lahko sočasno jemanje antagonistov angiotenzina II in nesteroidnih protivnetnih zdravil za posledico povečano tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo in povečanjem ravni kalija v serumu, še zlasti pri bolnikih, pri katerih je bilo delovanje ledvic že predhodno oslABLJENO. Pri sočasnem zdravljenju s temi zdravili je potrebna previdnost, še posebno pri starejših bolnikih. Bolniki morajo prejeti zadovoljive količine tekočin, premisliti pa je treba o spremljanju delovanja ledvic po začetku sočasnega zdravljenja, pozneje pa v rednih časovnih presledkih.

## ***Dodatni podatki o medsebojnih delovanjih irbesartana***

V kliničnih študijah hidroklorotiazid ni vplival na farmakokinetiko irbesartana. Irbesartan se v glavnem presnavlja s CYP2C9, v manjšem obsegu pa z glukuronidacijo. Nobenih pomembnih farmakokinetičnih ali farmakodinamičnih medsebojnih delovanj niso opazili kadar so irbesartan dajali sočasno z varfarinom, zdravilom, ki se presnavlja s CYP2C9. Učinkov induktorjev CYP2C9, kot na primer rifampicina, na farmakokinetiko irbesartana niso ovrednotili. Farmakokinetika digoksina se pri sočasnem dajanju irbesartana ni spremenila.

## ***Dodatni podatki o medsebojnih delovanjih s hidroklorotiazidom***

Ob sočasni uporabi lahko pride do pojava medsebojnih delovanj med tiazidnimi diuretiki in naslednjimi zdravili:

### *Alkohol*

Lahko pride do okrepitve ortostatske hipotenzije.

### *Antidiabetična zdravila (peroralna zdravila in insulini)*

Lahko bi bilo potrebno prilagoditi odmerke antidiabetičnega zdravila (glejte poglavje 4.4).

### *Holestiramin in holestipol*

Absorpcija hidroklorotiazida je zaradi anionskih izmenjevalnih smol motena.

Zdravilo Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz je potrebno vzeti vsaj eno uro pred ali štiri ure po uporabi holestiramina ali holestipola.

### *Kortikosteroidi, ACTH*

Zmanjšanje koncentracije elektrolitov, še posebej kalija (hipokaliemija), je lahko okrepljeno.

### *Digitalisovi glikozidi*

Tiazidi, ki povzročajo hipokaliemijo ali hipomagneziemijo, lahko povzročijo začetek z digitalisom induciranih srčnih aritmij (glejte poglavje 4.4).

### *Nesteroidna protivnetna zdravila*

Pri nekaterih bolnikih se lahko med hkratnim jemanjem nesteroidnih protivnetnih zdravil zmanjša diuretičen, natriuretičen in antihipertenziven učinek tiazidnih diuretikov.

### *Presorni amini (npr. noradrenalin)*

Učinek presornih aminov se lahko zmanjša, vendar ne v tolikšni meri, da bi bilo treba njihovo uporabo opustiti.

### *Nedepolarizirajoči relaksanti skeletnega mišičja (npr. tubokurarin)*

Hidroklorotiazid lahko okrepi delovanje nedepolarizirajočih relaksantov skeletnega mišičja.

### *Zdravila za zdravljenje protina*

Ker hidroklorotiazid lahko poveča koncentracijo sečne kisline v serumu, bi lahko bilo potrebno odmerke zdravil za zdravljenje protina prilagoditi. Lahko bi bilo potrebno povečati odmerek probenecida ali sulfinpirazona. Med sočasnim zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki se preobčutljivostne reakcije na alopurinol lahko pojavljajo pogosteje.

### *Kalcijeve soli*

Zaradi zmanjšanega izločanja tiazidni diuretiki lahko povečajo raven kalcija v serumu. Kadar je treba predpisati kalcijeve dodatke ali zdravila, ki zadržujejo kalcij, (na primer zdravljenje z vitaminom D), je treba preverjati raven kalcija v serumu in odmerke kalcija ustrezno prilagoditi.

### *Karbamazepin*

Sočasna uporaba karbamazepina in hidroklorotiazida je bila povezana s tveganjem za simptomatsko hiponatriemijo. Med sočasno uporabo je treba spremljati ravni elektrolitov. Če je mogoče, uporabimo drugo skupino diuretikov.

### *Druga medsebojna delovanja*

Tiazidni diuretiki lahko okrepijo hiperglikemičen učinek zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta in diazoksida. Antiholinergična zdravila (npr. atropin, biperiden) lahko povečajo biološko uporabnost tiazidnih diuretikov zaradi zmanjšanja motilitete prebavil in hitrosti praznjenja želodca. Zaradi uporabe tiazidnih diuretikov se lahko poveča nevarnost pojava neželenih učinkov

amantadina. Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravil (npr. ciklofosfamida, metotreksata) preko ledvic in okrepijo njihove mielosupresivne učinke.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

##### *Antagonisti receptorjev za angiotenzin II (AIIRA):*

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

Epidemiološki dokazi kar zadeva tveganje za pojav teratogenosti po izpostavljanju zaviralcem angiotenzinske konvertaze v prvem trimesečju nosečnosti niso prepričljivi; kljub temu pa malo povečanega tveganja ni mogoče izključiti. Medtem ko ni na razpolago nobenih nadzorovanih epidemioloških podatkov o tveganju pri uporabi antagonistov angiotenzina II, pa so pri tej skupini zdravil lahko prisotna podobna tveganja. Razen če neprekinjeno zdravljenje z AIIRA ni neobhodno potrebno, je pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, treba preiti na zdravljenje z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, za katera je dokazano, da je njihova uporaba med nosečnostjo varna. Ko je nosečnost ugotovljena, je treba z zdravljenjem z AIIRA takoj prenehati in, če je primerno, začeti z zdravljenjem z drugimi zdravili.

Znano je, da izpostavljanje zdravljenju z antagonisti angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti povzroča fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, upočasnjeno zakostenevanje lobanje) in toksične učinke pri novorojenčkih (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru, da je prihajalo do izpostavljanja antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti naprej, je priporočljivo izvajati ultrazvočna preverjanja delovanja ledvic in lobanje. Dojenčke, katerih matere so jemale antagoniste angiotenzina II, je treba skrbno nadzorovati glede pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

##### *Hidroklorotiazid:*

Izkušnje z uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo, še zlasti med prvim trimesečjem nosečnosti, so omejene. Raziskave pri živalih niso zadostne.

Hidroklorotiazid prehaja preko posteljice. Glede na farmakološki mehanizem delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečjem nosečnosti neugodno vpliva na perfuzijo zarodka in placente in lahko na plodu in pri novorojenčku povzroči učinke kot so zlatenica, motnje v ravnotežju elektrolitov in trombocitopenija.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za odpravljanje edemov med nosečnostjo, pri gestacijski hipertenziji med nosečnostjo ali preeklampsiji in sicer zaradi nevarnosti zmanjšanja volumna plazme in zmanjšane perfuzije placente, brez koristnega vpliva na potek bolezni.

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

Ker zdravilo Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz vsebuje hidroklorotiazid, njegova uporaba ni priporočljiva v prvem trimesečju nosečnosti. V primeru načrtovanja nosečnosti je vnaprej potrebna zamenjava s primernim alternativnim zdravljenjem.

##### Dojenje

##### *Antagonisti receptorjev za angiotenzin II (AIIRA):*

Ker ni na razpolago nobenih podatkov o uporabi zdravila Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz med dojenjem, uporaba zdravila Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz ni priporočljiva. Prednost imajo druga zdravila, za katera je dokazano, da so med obdobjem dojenja varnejša, še posebno pri dojenju novorojenčkov ali nedonošenčkov.



Ni znano, če se irbesartan ali njegovi presnovki pri človeku izločajo z mlekom. Dostopni farmakodinamski/toksikološki podatki pri podganah so potrdili izločanje irbesartana ali njegovih presnovkov z mlekom (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

#### Hidroklorotiazid:

Hidroklorotiazid se pri človeku izloča v materinem mleku v majhni količini. Tiazidi v visokih odmerkih povzročajo intenzivno diurezo in lahko zavrejo nastajanje mleka. Uporaba zdravila Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz med dojenjem ni priporočljiva. Če se zdravilo Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz uporablja med dojenjem, se mora uporabljati najnižje možne odmerke.

#### Plodnost

Irbesartan ni imel vpliva na plodnost zdravljenih podgan in njihovih mladičev do odmerkov, ki so povzročili prve znake toksičnosti pri starševskih osebkih (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Raziskave vplivov na sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji niso bile izvedene. Izhajajoč iz njegovih farmakodinamskih lastnosti ni verjetno, da bi zdravilo Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz vplivalo na te sposobnosti. Pri vožnji motornih vozil in pri upravljanju s stroji se je treba zavedati, da se med zdravljenjem hipertenzije lahko včasih pojavita omotica ali preutrujenost.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Kombinacija irbesartan/hidroklorotiazid:

Med 898 hipertenzivnimi bolniki, ki so prejeli različne odmerke kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid (razpon: 37,5 mg/6,25 mg do 300 mg/25 mg) v s placebom nadzorovanih študijah, so se pri 29,5 % bolnikov pojavili neželeni učinki. Najpogosteje zabeležena neželena učinka sta bila omotica (5,6 %), utrujenost (4,9 %), navzea/bruhanje (1,8 %) in motnje pri uriniranju (1,4 %). Poleg tega so v študijah pogosto opazili povečanje sečnine v krvi (BUN) (2,3 %), kreatin kinaze (1,7 %) in kreatinina (1,1 %).

Preglednica 1 prikazuje neželene učinke opažene iz spontanov poročil in iz s placebom nadzorovanih preskušanj.

Pogostnost pojavljanja spodaj navedenih neželenih učinkov je definirana 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 (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). Pri vsaki skupini z določeno pogostnostjo pojavljanja so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<b>Preglednica 1: Neželeni učinki v s placebom nadzorovanih študijah in spontanov poročilih</b>		
<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek</b>
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	neznana pogostnost	redki primeri preobčutljivostnih reakcij, kot so angioedem, izpuščaj, koprivnica
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	neznana pogostnost	hiperkaliemija
<i>Bolezni živčevja</i>	pogosto	omotica
	občasno	ortostatska omotica
	neznana	glavobol

	pogostnost	
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	neznana pogostnost	tinitus
<i>Srčne bolezni</i>	občasno	sinkopa, hipotenzija, tahikardija, edem
<i>Žilne bolezni</i>	občasno	zardevanje
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	neznana pogostnost	kašelj
<i>Bolezni prebavil</i>	pogosto	navzea/bruhanje
	občasno	driska
	neznana pogostnost	dispepsija, disgevizija
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	občasno	zlatenica
	neznana pogostnost	hepatitis, motnje v delovanju jeter
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	občasno	otekanje okončin
	neznana pogostnost	artralgija, mialgija
<i>Bolezni sečil</i>	pogosto	motnje pri odvajanju seča
	neznana pogostnost	motnje v delovanju ledvic, vključno s posameznimi primeri odpovedi ledvic pri bolnikih s tveganjem (glejte poglavje 4.4)
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	občasno	motnje pri spolnosti, spremembe libida
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	pogosto	utrujenost
<i>Preiskave</i>	pogosto	povečane vrednosti dušika iz sečnine v krvi (BUN), povečanje ravni kreatinina in kreatin kinase
	občasno	zmanjšane vrednosti kalija in natrija v serumu

Dodatne informacije ki se nanašajo na posamezni učinkovini:

Poleg zgoraj navedenih neželenih reakcij, ki se lahko pojavijo med uporabo kombiniranega zdravila, se lahko med jemanjem zdravila Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz pojavijo tudi neželeni učinki, o katerih so predhodno poročali pri jemanju posamezne zdravilne učinkovine. V tabelah 2 in 3 spodaj so navedeni neželeni učinki, ki izvirajo iz posameznih komponent.

<b>Preglednica 2: Neželeni učinki zaradi uporabe samega irbesartana</b>		
<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek</b>
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	občasno	bolečina v prsnem košu

<b>Preglednica 3: Neželeni učinki zaradi uporabe samega hidroklorotiazida</b>		
<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek</b>
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	neznana pogostnost	aplastična anemija, zavrtje delovanja kostnega mozga, nevtropenija/agranulocitoza, hemolitična

		anemija, levkopenija, trombocitopenija
<i>Psihiatrične motnje</i>	neznana pogostnost	depresija, motnje spanja
<i>Bolezni živčevja</i>	neznana pogostnost	vrtočlavičica, parestezije, omotica, nemir
<i>Očesne bolezni</i>	neznana pogostnost	prehodno zamegljen vid, ksantopsija, okutna kratkovidnost in akutni glavkom z ozkim zakotjem
<i>Srčne bolezni</i>	neznana pogostnost	srčne aritmije
<i>Žilne bolezni</i>	neznana pogostnost	položajna hipotenzija
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	neznana pogostnost	dihalna stiska (vključno s pljučnico in pljučnim edemom)
<i>Bolezni prebavil</i>	neznana pogostnost	vnetje trebušne slinavke, anoreksija, driska, zaprtje, draženje želodca, vnetje žleze slinavke, izguba apetita
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	neznana pogostnost	zlatenica (intrahepatska holestatska zlatenica)
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	neznana pogostnost	anafilaktične reakcije, toksična epidermalna nekroliza, nekrotizirajoči angitis (vaskulitis, kožni vaskulitis), reakcije, podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, ponoven pojav kožnega eritematoznega lupusa, preobčutljivostne reakcije na svetlobo, izpuščaji, koprivnica
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	neznana pogostnost	oslabelost, mišični krč
<i>Bolezni sečil</i>	neznana pogostnost	intersticijski nefritis, motnje v delovanju ledvic
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	neznana pogostnost	povišana telesna temperatura
<i>Preiskave</i>	neznana pogostnost	motnje v ravnotežju elektrolitov (vključno s hipokaliemijo in hiponatriemijo, glejte poglavje 4.4), hiperurikemija, glikozurija, hiperglikemija in povečane vrednosti holesterola ter trigliceridov

Neželeni dogodki hidroklorotiazida, ki so odvisni od velikosti odmerka (zlasti motnje v ravnotežju elektrolitov), se med prilagajanjem odmerka hidroklorotiazida lahko okrepijo.

#### 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

nacionalni center za poročanje:  
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika  
Center za zastrupitve  
Zaloška cesta 2  
SI-1000 Ljubljana  
Faks: + 386 (0)1 434 76 46  
e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Kar zadeva zdravljenje prevelikega odmerjanja zdravila Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz ni na razpolago nobenih specifičnih podatkov. Bolnika je treba skrbno opazovati, zdravljenje pa mora biti 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 uporaba aktivnega oglja. Pogosto je treba preverjati ravni elektrolitov in kreatinina v serumu. Če pride do pojava hipotenzije, je treba bolnika namestiti v ležeč položaj in mu hitro začeti nadomeščati sol in tekočino.

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

Preveliko odmerjanje hidroklorotiazida je povezano z izgubljanjem elektrolitov (hipokaliemija, hipokloremija, hiponatriemija) in dehidracijo, kar je posledica čezmerne diureze. Najpogostejši znaki in simptomi prevelikega odmerjanja so navzea in zaspanost. Posledica hipokaliemije so lahko mišični krči in/ali poudarjene srčne aritmije, povezane s sočasno uporabo digitalisovih glikozidov ali določenih nekaterih antiaritmikov.

Irbesartan se s hemodializo ne izloči iz organizma. Koliko hidroklorotiazida se izloči s hemodializo, ni bilo ugotovljeno.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II in diuretiki.  
Oznaka ATC: C09DA04.

Zdravilo Irbesartan/hidroklorotiazid Sandoz je kombinacija antagonista angiotenzina II, irbesartana, in tiazidnega diuretika hidroklorotiazida. Antihipertenziven učinek obeh učinkovin je aditiven, zaradi česar ta kombinacija krvni tlak zmanjša bolj kot posamezna sestavina, ki se jo jemlje samostojno.

Irbesartan je močan, peroralno učinkovit, selektiven antagonist receptorjev za angiotenzin II (podvrsta AT<sub>1</sub>). Domneva se, da irbesartan zavira vsa delovanja angiotenzina II, ki potekajo preko receptorja AT<sub>1</sub>, neglede na izvor ali način sinteze angiotenzina II. Selektivno zaviralno delovanje na receptorjih za angiotenzin II (AT<sub>1</sub>) ima za posledico povečanje ravni renina in ravni angiotenzina II v plazmi, ter zmanjšanje koncentracije aldosterona v plazmi. Pri bolnikih, pri katerih ni nevarnosti za pojav motenj v ravnotežju elektrolitov, se s samim irbesartanom v priporočenih odmerkih

koncentracije kalija v plazmi značilno ne spremenijo (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Irbesartan ne zavira angiotenzinske konvertaze (kininaze II), encima, ki tvori angiotenzin II in poleg tega razgrajuje bradikinin v neaktivne presnovke. Irbesartan za svoje delovanje ne potrebuje presnovne aktivacije.

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja tiazidnih diuretikov ni v celoti poznan. Tiazidi vplivajo na mehanizem ponovne absorpcije elektrolitov v ledvičnih tubulih, in sicer tako, da neposredno povečajo izločanje natrija in klorida v približno enakih količinah. Zaradi diuretičnega delovanja hidroklorotiazida se zmanjša prostornina plazme, poveča pa se aktivnost renina in izločanje aldosterona; posledično se poveča izgubljanje kalija in hidrogenkarbonata s sečem ter zmanjšajo ravni kalija v serumu. Med sočasnim zdravljenjem z irbesartanom se, domnevno zaradi blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron, zmanjša izgubljanje kalija, ki ga povzročajo ti diuretiki. Diureza se začne 2 uri po zaužitju hidroklorotiazida, njegov učinek je največji po približno 4 urah, medtem ko delovanje traja približno 6 - 12 ur.

Kombinacija hidroklorotiazida in irbesartana povzroči od odmerka odvisno aditivno zmanjšanje krvnega tlaka znotraj območij njunih terapevtskih odmerkov. Pri bolnikih, pri katerih zdravljenje s 300 mg irbesartana ni bilo dovolj učinkovito in so dodatno začeli jemati še po 12,5 mg hidroklorotiazida enkrat na dan, se je diastolični krvni tlak takrat, ko je bila učinkovitost najmanjša (24 ur po zaužitju odmerka), zmanjšal še za nadaljnjih 6,1 mmHg v primerjavi s placebom. Med sočasnim zdravljenjem s 300 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida se je sistolični krvni tlak zmanjšal za do 13,6 mmHg bolj, diastolični pa za do 11,5 mmHg bolj kot po uporabi placeba.

Omejeni klinični podatki (7 izmed 22 bolnikov) nakazujejo, da lahko pri bolnikih, pri katerih nadzora ni bilo mogoče doseči s kombinacijo 300 mg/12,5 mg, pride do odziva po povečanju odmerka na 300 mg/25 mg. Pri teh bolnikih so opazili stopnjevanje učinka kar zadeva zmanjšanje tako sistoličnega kot 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 prejeli 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida, se je takrat, ko je bila učinkovitost najmanjša (24 ur po zaužitju odmerka), sistolični krvni tlak zmanjšal za 12,9 mmHg bolj kot po uporabi placeba, diastolični pa za 6,9 mmHg. Učinek je bil najizrazitejši po 3-6 urah. Pri ambulantnem ocenjevanju spremljanja krvnega tlaka pri bolnikih, ki so enkrat na dan prejeli po 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida se je izkazalo, da se je krvni tlak v obdobju 24 ur dosledno zmanjševal in da je povprečno 24-urno zmanjšanje sistoličnega krvnega tlaka bilo za 15,8 mmHg večje, diastoličnega pa za 10,0 mmHg večje kot pri uporabi placeba. Med 24-urnim merjenjem krvnega tlaka pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo irbesartan/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg, je bilo razmerje med najmanjšim in največjim učinkom 100 %. Pri merjenju z manšeto v ambulantni je pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo irbesartan/hidroklorotiazid v odmerkih 150 mg/12,5 mg, to razmerje znašalo 68 %, pri tistih, ki so to kombinacijo prejeli v odmerkih 300 mg/12,5 mg, pa 76 %. Pri teh učinkih, ki so jih spremljali v obdobju 24 ur, niso opazili prekomernega zmanjšanja krvnega tlaka takrat, ko je bilo delovanje zdravila najizrazitejše; ti učinki so prav tako skladni z varnim in učinkovitim zmanjšanjem krvnega tlaka pri jemanju zdravila enkrat dnevno.

Pri bolnikih, pri katerih ni prišlo do zadovoljivega nadzora krvnega tlaka med zdravljenjem samo s 25 mg hidroklorotiazida, se je po dodatku irbesartana sistolični krvni tlak glede na placebo dodatno zmanjšal za povprečno 11,1 mmHg, diastolični pa za 7,2 mmHg.

Učinek irbesartana v kombinaciji s hidroklorotiazidom je opazen že po prvem odmerku, izrazito je prisoten v obdobju 1 - 2 tednov, do najizrazitejšega učinka pa pride v 6 - 8 tednih. V dolgo časa

trajajočih študijah, pri katerih so bolnike spremljali daljši čas, so ugotovili, da se je učinkovitost irbesartana/hidroklorotiazida ohranila še več kot eno leto. Čeprav pri kombinaciji irbesartan/hidroklorotiazid tega niso posebej raziskovali, pa povratnega zvišanja 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 umrljivost niso preučevali. V epidemioloških študijah so ugotovili, da se zaradi dolgotrajnega zdravljenja s hidroklorotiazidom zmanjša tveganje za pojav bolezni srca in ožilja in umrljivosti zaradi njih.

Starost in spol nimata nikakršnega vpliva na odziv na zdravljenje s kombinacijo irbesartan/hidroklorotiazid. Podobno kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, je pri bolnikih črne rase s hipertenzijo odziv na samostojno zdravljenje z irbesartanom opazno manjši. Če se irbesartan jemlje sočasno z majhnim odmerkom hidroklorotiazida (na primer 12,5 mg na dan), se antihipertenzivni učinek pri bolnikih črne rase približa učinku, ki ga je mogoče opaziti pri bolnikih drugih ras.

Učinkovitost in varnost kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid kot začetnega zdravila za zdravljenje zelo izrazite hipertenzije (definirana kot diastolični tlak v sedečem položaju (SeDBP)  $\geq$  110 mmHg) sta bili ovrednoteni z multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, z učinkovino nadzorovano, 8 tednov trajajočo študijo v dveh vzporednih skupinah. Skupno je bilo 697 bolnikov po naključnem izboru v razmerju 2:1 razdeljenih bodisi na skupino, ki je prejela irbesartan/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg, bodisi na skupino, ki je prejela irbesartan 150 mg. Po enem tednu zdravljenja so odmerki sistematično povečali (pred ovrednotenjem odziva na manjši odmerki) na irbesartan/hidroklorotiazid 300 mg/12,5 mg oziroma irbesartan 300 mg.

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

Primarni cilj te študije je bil primerjati delež bolnikov z nadzorovano vrednostjo diastoličnega tlaka v sedečem položaju (SeDBP  $<$  90 mmHg) v 5. tednu zdravljenja. Vrednost SeDBP  $<$  90 mmHg je bila dosežena pri sedemindesetih odstotkih (47,2 %) bolnikov, ki so se zdravili s kombinacijo, in pri 33,2 % bolnikov, ki so se zdravili z irbesartanom ( $p = 0,0005$ ). Ob vključitvi v študijo je povprečna vrednost krvnega tlaka v obeh skupinah znašala približno 172/113 mmHg. Po petih 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 enaki pogostosti pojavljanja neželenih dogodkov kot pri bolnikih, ki so se zdravili samo z eno zdravilno učinkovino. Med 8 tednov trajajočim zdravljenjem niso niti v prvi niti v drugi skupini poročali o pojavu sinkope. V skupini, ki je prejela kombinacijo učinkovin, so pri 0,6 % bolnikov poročali o pojavu hipotenzije, pri 2,8 % bolnikov pa 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.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Med sočasno uporabo hidroklorotiazida in irbesartana se farmakokinetične lastnosti posameznih zdravilnih učinkovin ne spremenijo.

Irbesartan in hidroklorotiazid sta peroralno aktivni učinkovini, ki za svoje delovanje ne potrebuje biološke pretvorbe. Po peroralnem jemanju kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid je absolutna biološka uporabnost irbesartana približno 60-80 %, hidroklorotiazida pa 50-80 %. Hrana ne vpliva na biološko uporabnost kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid. Koncentracije irbesartana v plazmi so največje 1,5-2 uri po peroralnem jemanju, koncentracije hidroklorotiazida pa 1-2,5 ure po peroralnem jemanju.

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

Farmakokinetika irbesartana v območju odmerkov od 10 do 600 mg je linearna in sorazmerna z odmerkom. Pri odmerkih, večjih od 600 mg, so opazili manj kot proporcionalno povečanje absorpcije; mehanizem tega pojava ni znan. Skupen telesni očistek znaša 157 do 176 ml/min, ledvični pa 3 do 3,5 ml/min. Končni razpolovni čas izločanja irbesartana je 11 do 15 ur. Plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja se dosežejo v treh dneh po začetku jemanja zdravila enkrat na dan. Do omejenega kopičenja irbesartana v plazmi (< 20 %) pride po več dneh jemanja irbesartana enkrat na dan. V študiji so ugotovili nekoliko večjo koncentracijo irbesartana pri ženskah s hipertenzijo. Razlik pri razpolovnem času in kopičenju irbesartana pa ni bilo. Prilagajanje odmerkov pri ženskah ni potrebno. Vrednosti AUC in  $C_{max}$  za irbesartan sta bili pri starejših osebah ( $\geq 65$  let) nekoliko večji kot pri mlajših (18 do 40 let). Končna razpolovna časa pa se nista bistveno razlikovala. Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati. Povprečni razpolovni čas izločanja hidroklorotiazida iz plazme naj bi se gibal v območju od 5 do 15 ur.

Po peroralni ali intravenski uporabi irbesartana  $^{14}C$  je 80 do 85 % radioaktivnosti v krožeči plazmi v obliki nespremenjenega irbesartana. Irbesartan se presnavlja v jetih s konjugacijo z glukuronsko kislino in z oksidacijo. Najpomembnejši presnovek v obtoku je irbesartanov glukuronid (približno 6 %). *In vitro* študije kažejo, da se irbesartan oksidira predvsem s pomočjo encima CYP2C9 citokroma P450; učinek izoenzima CYP3A4 je zanemarljiv.

Irbesartan in njegovi presnovki se izločajo tako z žolčem kot preko ledvic. Po peroralni ali intravenski uporabi irbesartana  $^{14}C$  je v seču mogoče ugotoviti približno 20 % radioaktivnosti, preostanek pa v blatu. V nespremenjeni obliki se s sečem izloči manj kot 2 % odmerka irbesartana. Hidroklorotiazid se ne presnavlja, temveč ga ledvice hitro izločijo. V 24 urah se v nespremenjeni obliki izloči najmanj 61 % peroralnega odmerka hidroklorotiazida. Hidroklorotiazid prehaja preko placentne, ne pa tudi preko hematoencefalne pregrade in se izloča v materino mleko.

#### Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro in pri tistih, pri katerih se izvaja hemodializa, farmakokinetični parametri irbesartana niso bistveno spremenjeni. Irbesartan se s hemodializo ne odstrani iz organizma. Poročali so, da se pri bolnikih z očistkom kreatinina < 20 ml/min razpolovni čas izločanja hidroklorotiazida podaljša na 21 ur.

#### Jetna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno cirozo farmakokinetični parametri irbesartana niso bistveno spremenjeni. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro študije niso bile opravljene.

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

#### ***Irbesartan/hidroklorotiazid***

Potencialno toksičnost kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid so po peroralnem dajanju ocenjevali pri podganah in opicah (makakih), v študijah ki so trajale do 6 mesecev. Toksičnega delovanja, ki bi bilo pomembno tudi za uporabo v terapevtske namene pri ljudeh, niso ugotovili.

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 naslednje spremembe opazili tudi pri dajanju enega izmed obeh zdravil samega in/ali so te spremembe bile posledica znižanja krvnega tlaka (pri čemer niso opazili značilnih toksikoloških medsebojnih delovanj):

- ledvične spremembe, ki so se kazale kot blago povečanje vrednosti sečnine in kreatinina v serumu ter v hiperplaziji/hipertrofiji jukstaklomerulnega 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 6 mesecev trajajoči študiji toksičnosti dobivale po 90 mg irbesartana na kg/dan in 90 mg hidroklorotiazida na kg/dan ter kombinacijo irbesartana in hidroklorotiazida (10/10 mg/kg/dan), so opazili spremembo barve želodca, razjede in fokalno nekrozo želodčne sluznice. Takih lezij pri opicah niso opazili;
- zmanjšanje vrednosti kalija v serumu zaradi hidroklorotiazida, ki je bilo med kombiniranim dajanjem skupaj z irbesartanom manj izrazito.

Večina zgoraj naštetih učinkov je verjetno posledica farmakološke aktivnosti irbesartana (blokade z angiotenzinom II izzvanega zavrtja sproščanja renina, s spodbujanjem celic, v katerih nastaja renin), pojavijo pa se tudi med uporabo zaviralcev angiotenzinske konvertaze. Zdi se, da te ugotovitve nimajo nikakršnega pomena pri uporabi zdravih odmerkov irbesartana/hidroklorotiazida pri ljudeh.

Pri podganah, ki so jim dajali irbesartan skupaj s hidroklorotiazidom v odmerkih, ki so pri materah povzročili škodljive učinke, niso opazili nikakršnih teratogenih učinkov. Vplivov kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid na plodnost v študijah pri živalih niso ugotavljali, ker neželenih učinkov na plodnost bodisi irbesartana bodisi hidroklorotiazida, če se ju daje samostojno, pri živalih in ljudeh niso dokazali. Vendar pa je v študijah pri živalih neki drugi antagonist angiotenzina II vplival na parametre plodnosti, če so ga dajali samostojno. To so ugotovili tudi med kombinirano uporabo hidroklorotiazida in majhnega odmerka tega drugega antagonist angiotenzina II.

Dokazov o mutagenem ali klastogenem delovanju kombinacije irbesartana in hidroklorotiazida ni. Kancerogenega potenciala kombinacije irbesartan in hidroklorotiazid v študijah pri živalih niso ugotavljali.

### Irbesartan

Ni nobenih dokazov o nenormalni sistemski toksičnosti ali toksičnosti za ciljni organ pri klinično pomembnih odmerkih. V predkliničnih študijah varnosti so veliki odmerki irbesartana ( $\geq 250$  mg/kg/dan pri podganah in  $\geq 100$  mg/kg/dan pri opicah makakih) povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit). Zelo veliki odmerki irbesartana ( $\geq 500$  mg/kg/dan) so povzročili degenerativne spremembe na ledvicah (kot na primer intersticijski nefritis, razširjanje tubulov, bazofilne tubule, povečane koncentracije sečnine in kreatinina v plazmi) pri podganah in opicah, kar je bilo verjetno posledica hipotenzivnega učinka zdravila, zaradi katerega se je zmanjšala perfuzija ledvic. Poleg tega je irbesartan povzročil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaklomerulnih celic (pri podganah pri odmerku  $\geq 90$  mg/kg/dan in pri opicah pri odmerku  $\geq 10$  mg/kg/dan). Vse te spremembe so bile verjetno posledica farmakološkega delovanja irbesartana. Pri zdravih odmerkih irbesartana pri ljudeh ne kaže, da bi hiperplazija/hipertrofija jukstaklomerulnih celic imela kakršenkoli pomen.



Ni nobenih dokazov o mutagenosti, klastogenosti ali karcinogenosti.

Irbesartan v študijah pri podganjih samcih in samicah ni vplival na plodnost in sposobnost razmnoževanja, niti pri peroralnih odmerkih, ki so povzročili parenteralne škodljive učinke (od 50 do 650 mg/kg/dan), vključno s smrtjo pri največjem odmerku. Irbesartan ni vplival na preživetje, razvoj, ali sposobnost razmnoževanja pri potomcih. Študije na živalih kažejo, da lahko radioaktivno označeni irbesartan zaznamo v zarodkih podgan in kuncev. Irbesartan se izloča v mleko doječih podgan.

V študijah pri živalih so ugotovili prehodni pojav toksičnih učinkov (zvečano votlino ledvičnega meha, hidroureter ali podkožni edem) pri plodovih podgan, ki pa so po rojstvu izginili. Pri kuncih so abortus ali zgodnjo absorpcijo opazili pri odmerkih, ki so povzročili pomembne škodljive učinke pri samici, vključno s smrtjo. Pri podganah ali kuncih niso opazili nobenih teratogenih učinkov.

#### Hidroklorotiazid

Čeprav so na nekaterih eksperimentalnih modelih opazili nezanesljive dokaze o genotoksičnem in karcinogenem delovanju hidroklorotiazida, pa obsežne izkušnje z uporabo hidroklorotiazida pri ljudeh niso potrdile povezanosti med tem zdravilom in pogostejšim pojavljanjem neoplazem.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### *Jedro tablete:*

mikrokristalna celuloza  
laktoza monohidrat  
premreženi natrijev karmelozat  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
hipromeloza 3 mPas  
silicizirana mikrokristalna celuloza  
magnezijev stearat

#### *Filmska obloga:*

hipromeloza 6 mPas  
hidroksipropilceluloza  
makrogol 6000  
laktoza monohidrat  
titanov dioksid (E 171)  
železov oksid (rumeni in rdeči) (E 172)  
smukec

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

PVC/PVDC/Al pretisni omot:  
2 leti

Al/Al pretisni omot:

3 leta

HDPE platenke:

3 leta

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

PVC/PVDC/Al pretisni omot:

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Al/Al pretisni omot:

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Platenke iz HDPE:

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

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

PVC/PVDC/Al pretisni omot: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmsko obloženih tablet.

Al/Al pretisni omot: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmsko obloženih tablet.

Platenke iz HDPE z navojno zaporko iz PP in silikagelom kot sušilnim sredstvom: 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

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

Sandoz d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

### **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

5363-I-1557/13

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

Datum prve odobritve: 08.04.2010

Datum zadnjega podaljšanja: 03.10.2013

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

16.03.2014