

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lartokaz 150 mg/12,5 mg, tabletid

Lartokaz 300 mg/12,5 mg, tabletid

Lartokaz 300 mg/25 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Lartokaz 150 mg/12,5 mg, tabletid

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

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 30,75 mg laktoosmonohüdraati.

Lartokaz 300 mg/12,5 mg, tabletid

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

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 61,50 mg laktoosmonohüdraati.

Lartokaz 300 mg/25 mg, tabletid

Üks tablett sisaldab 300 mg irbesartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 61,50 mg laktoosmonohüdraati.

INN: *Irbesartanum, Hydrochlorothiazidum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Lartokaz 150 mg/12,5 mg tabletid on valged, silindrikujulised, kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on märgistus 1H1.

Lartokaz 300 mg/12,5 mg tabletid on valged, piklikud, kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on märgistus 1H12.

Lartokaz 300 mg/25 mg tabletid on valged, piklikud, kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on märgistus 1H25.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalne hüpertensioon.

Fikseeritud annusega kombinatsioonpreparaat on näidustatud täiskasvanud patsientidele, kellel irbesartaani või hüdroklorotiasiidi monoterapia ei taga piisavat vererõhu langust (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Lartokaz'i võib võtta üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma. Soovitada võib ka annuse tiitrimist individuaalsete toimeaine komponentidega (st irbesartaani ja hüdroklorotiasiidiga).

Kliinilisel sobivusel võib kaaluda üleminekut monoterapialt kindlaksmääratud annustes fikseeritud kombinatsioonidele.

- Lartokaz 150 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitud hüdroklorotiasiidi või 150 mg irbesartaaniga eraldi võetuna;
- Lartokaz 300 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kellel ravi 300 mg irbesartaani või Lartokaz 150 mg/12,5 mg ei ole piisav vererõhu adekvaatseks kontrollimiseks.
- Lartokaz 300 mg/25 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhu kontrollimiseks ei piisa ravist Lartokaz 300 mg/12,5 mg-ga.

Suuremaid annused kui 300 mg irbesartaani/25 mg hüdroklorotiasiidi üks kord ööpäevas ei soovitata. Vajadusel võib Lartokaz'i manustada koos mõne teise antihüpertensiivse ravimiga (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustusega patsiendid: hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu ei soovitata Lartokaz'i raske neerufunktsiooni häirega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidele. Neil patsientidel on lingudiureetikumid eelistatumad kui tiasiidid. Annuse korrigeerimine ei ole vajalik neerukahjustusega patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on ≥ 30 ml/min (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Maksakahjustusega patsiendid: Lartokaz ei ole näidustatud raske maksakahjustusega patsientidele. Maksakahjustusega patsientidel tuleb tiasiide kasutada ettevaatusega. Kerge kuni keskmise raskusega maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole vaja Lartokaz'i annust kohandada. (vt lõik 4.3).

Eakad: eakatel ei ole Lartokaz'i annuse korrigeerimine vajalik.

Lapsed: Lartokaz'i ei soovitata kasutamiseks lastel ja noorukitel sest ohutus ja efektiivsus ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine või teiste sulfoonamiidide derivaatide suhtes (hüdroklorotiasiid on sulfoonamiidi derivaat).
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min).
- Refraktoorne hüpokaleemia, hüperkaltseemia.
- Raske maksakahjustus, biliaarne tsirroos ja kolestaas.
- Lartokaz'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Neeruarteri stenoos – renovaskulaarne hüpertensioon: bilateraalse neeruarteri stenoosiga või ühe funktsioneeriva neeruarteri stenoosiga patsientidel ravimisel angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega või angiotensiin-II retseptori antagonistidega on suurenenud oht raske hüpotensiooni ja

neerupuudulikkuse tekkeks. Kuigi Lartokaz'i kasutamisel pole sellist reaktsiooni tõendatud, tuleks niisuguste seisundite võimalust arvestada.

Neerukahjustus ja neerutrantsplaatatsioon: Lartokaz'i manustamisel neerufunktsiooni häirega patsientidele on soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi, kreatiini ja kusihappe sisaldust seerumis.

Puuduvad kliinilised kogemused Lartokaz'i kasutamisest hiljuti siirdatud neeruga patsientidel. Lartokaz'i ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens < 30 ml/min) (vt lõik 4.3). Kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel võib esineda tiasiid-diureetikumidega seotud asoteemiat. Annust ei ole vaja kohandada neerufunktsiooni häirega patsientidel kreatiini kliirensiga ≥ 30 ml/min. Kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens ≥ 30 ml/min kuid < 60 ml/min) tuleb seda fikseeritud annusega ravimikombinatsiooni kasutada ettevaatusega.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) topeltblokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

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

Maksakahjustus: kahjustunud maksafunktsiooni või progresseeruva maksahaigusega patsientidel tuleb tiasiide kasutada ettevaatlikult, kuna väiksemadki muutused vedeliku ja elektrolüütide tasakaalus võivad põhjustada maksakoomat. Lartokaz'i kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel kliinilised kogemused puuduvad.

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

Primaarne aldosteronism: primaarse aldosteronismiga patsiendid ei allu tavaliselt antihüpertensiivsele ravile reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi pärssimise kaudu toimivate ravimitega. Seetõttu ei ole Lartokaz'i kasutamine soovitatav.

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

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

Mõnel tiasiidravi saaval patsiendil võib tekkida hüperurikeemia või podagra ägenemine.

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

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

Ehkki tiasiid-diureetikumide kasutamisel võib kujuneda hüpokaleemia, võib samaaegne irbesartaani manustamine vähendada diureetikumitest põhjustatud hüpokaleemiat. Hüpokaleemia risk on suurem maksatsirroosiga patsientidel, suure diureesiga patsientidel, suukaudselt ebapiisavalt elektrolüüte saavatel patsientidel ja patsientidel, kes saavad samaaegset ravi kortikosteroididega või AKTH-ga. Tänu Lartokaz'is sisalduvale irbesartaanile võib vastupidi tekkida hüperkaleemia, eriti neerukahjustuse ja/või südamepuudulikkuse ning diabeedi korral.

Riskirühma patsientidel on soovitatav seerumi kaaliumitaseme adekvaatne jälgimine. Kaaliumisäästvate diureetikumide, kaaliumilisandite või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate manustamisel koos Lartokaz'iga tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

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

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

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

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

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

Üldised: patsientidel, kelle vaskulaarne toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi aktiivsusest (nt südame raskekujulise paispuudulikkuse või neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on ravi seda süsteemi mõjutavate ravimitega, nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja angiotensiin-II retseptorite blokaatorid, seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria või harva ägeda neerupuudulikkusega (vt lõik 4.5). Nagu ükskõik millise antihüpertensiivse ravimi kasutamisel, võib tugev vererõhu langus isheemilise kardiopaatia või isheemiatõvega patsiendil põhjustada müokardiinfarkti või ajuinfarkti.

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

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

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

Rasedus: ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA'd) ei tohi alustada raseduse ajal. Kui ravi jätkamist AIIRA'ga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasedumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutusprofiil lubab kasutamist raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada asjakohase alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Laktoos: see ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Äge müoopia ja sekundaarne äge suletudnurga glaukoom: sulfoonamiidi või sulfoonamiidi derivaadi rühma kuuluvad ravimid võivad põhjustada isikupärase reaktsiooni, mille tulemuseks on mööduv lühinägevus ja äge suletudnurga glaukoom. Kuigi ka hüdroklorotiasiid on sulfoonamiid, on hüdroklorotiasiidiga seoses teatatud vaid üksikutest ägeda suletudnurga glaukoomi juhtudest. Sümptomiteks on äge nägemisteravuse langus või valu silmades ning tavaliselt tekib see tundide kuni nädalate jooksul alates ravi alustamisest. Ravimata äge suletudnurga glaukoom võib põhjustada nägemise püsiva kaotuse. Esmaseks meetmeks on ravimi kasutamise lõpetamine võimalikult kiiresti. Kohene arstiabi või kirurgiline ravi võib vajalikuks osutada, kui silmasisene rõhk püsib. Ägeda suletudnurga glaukoomi riskifaktoriks võib olla varasem sulfoonamiidide või penitsilliini allergia (vt lõik 4.8).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teised antihüpertensiivsed ravimid: Lartokaz'i antihüpertensiivne toime võib tugevneda teiste antihüpertensiivsete preparaatide samaaegsel kasutamisel. Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi (annustes kuni 300 mg irbesartaani/25 mg hüdroklorotiasiidi) on ohutult kasutatud koos teiste antihüpertensiivsete

preparaatidega, sh kaltsiumikanali blokaatorid ja beetaadrenoblokaatorid. Eelnev diureetikumide kasutamine suures annuses võib põhjustada hüповoleemiat ja riski hüpotensiooni tekkeks, kui ravi alustatakse irbesartaaniga koos või ilma tiasiid-diureetikumita, juhul kui kõigepealt ei korrigeerita hüповoleemiat (vt lõik 4.4).

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

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

Kaaliumisisaldust mõjutavad preparaadid: hüdroklorotiasiidi kaaliumi väljutavat toimet tasakaalustab irbesartaani kaaliumi säästev toime. Hüdroklorotiasiidi toime kaaliumisisaldusele võib olla potentseeritud teiste kaaliumikadu ja hüpokaleemiat soodustavate ravimite poolt (nt teised kaliureetilised diureetikumid, lahtistid, amfoteritsiin, karbenoksoloon, bensüülpenitsilliini naatriumi sool). Ja vastupidi, tuginedes kogemustele reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi toimivate teiste ravimite kasutamisel, samaaegne kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste kaaliumi seerumisisaldust suurendavate ravimite (nt hepariin) kasutamine võib põhjustada kaaliumisisalduse suurenemist seerumis. Sellise riskiga patsientidel tuleb seerumi kaaliumisisaldust asjakohaselt jälgida.(vt lõik 4.4).

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

Mittesteroidsed põletikuvastased ained: angiotensiin-II antagonistide samaaegsel manustamisel mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (nt selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (> 3 g ööpäevas) ja mitteselektiivsed MSPVA'd) võib antihüpertensiivne toime väheneda.

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

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

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

Alkohol: ortostaatiline hüpotensioon võib tugevneda;

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

Kolestüramiin ja kolestipool vaigud: anioonsete ionvahetusvaikude juuresolekul hüdroklorotiasiidi imendumine häirub. Lartokaz'i tuleb võtta vähemalt üks tund enne või neli tundi pärast neid ravimeid;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA'd):

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

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

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

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

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

Hüdroklorotiasiid:

Hüdroklorotiasiid kasutamise ajal on kogemused piiratud, eriti esimese trimestri kohta. Loomkatsed ei ole piisavad. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri. Tulenevalt hüdroklorotiasiid farmakoloogilisest toimemehhanismist võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril häirida loote-platsenta perfusiooni ning põhjustada lootel ja vastsündinul toimeid, nt ikterust, elektrolüütide tasakaaluhäireid ja trombotsütopeeniat.

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

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

Kuna Lartokaz sisaldab hüdroklorotiasiid, ei ole selle kasutamine raseduse esimese trimestri ajal soovitatud. Juba raseduse planeerimise ajal tuleb ravi vahetada välja sobiva vastu.

Imetamine

Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA'd):

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

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

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

Hüdroklorotiasiid:

Hüdroklorotiasiid eritub väikestes kogustes inimese rinnapiima. Tiasiidid põhjustavad suurtes annustes tugevat diureesi ning võivad pärssida rinnapiima tootmist. Lartokaz kasutamine rinnaga toitmise ajal ei ole soovitatav. Kui Lartokaz'i kasutatakse rinnaga toitmise ajal, tuleb selle annus hoida võimalikult väike.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Irbesartaani/hüdroklorotiasiid kombinatsioon:

Platseebokontrolliga uuringutes irbesartaani/hüdroklorotiasiid erinevate annustega (vahemik: 37,5 mg/6,25 mg kuni 300 mg/25 mg) ravi saanud 898 hüpertensiivsest patsiendist esines kõrvaltoimeid 29,5% patsientidest. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid pearinglus (5,6%), väsimus (4,9%), iiveldus/oksendamine (1,8%) ja urineerimishäired (1,4%). Lisaks täheldati kliinilistes uuringutes samuti

sageli vere urea lämmastiku (*blood urea nitrogen*, BUN) (2,3%), kreatiinkinaasi (1,7%) ja kreatiniini (1,1%) sisalduse suurenemist.

Spontaanselt teatatud või platseebokontrolliga uuringutes esinenud kõrvaltoimed on toodud tabelis 1.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt:

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

Tabel 1: Platseebokontrolliga uuringutest ning spontaanselt teatatud kõrvaltoimed		
<i>Uuringud:</i>	Sage:	vere urea lämmastiku (BUN), kreatiniini ja kreatiinkinaasi tõus
	Aeg-ajalt:	seerumi kaaliumi- ja naatriumisisalduse langus
<i>Südame häired:</i>	Aeg-ajalt:	minestus, hüpotensioon, tahhükardia, tursed
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	Sage:	pearinglus
	Aeg-ajalt:	ortostaatiline pearinglus
	Teadmata:	peavalu
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused:</i>	Teadmata:	tinnitus
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	Teadmata:	köha
<i>Seedetrakti häired:</i>	Sage:	iiveldus/oksendamine
	Aeg-ajalt:	kõhulahtisus
	Teadmata:	düspepsia, düsgeusia
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	Sage:	urineerimishäired
	Teadmata:	neerufunktsiooni kahjustus, sealhulgas neerupuudulikkus üksikutel riskirühma patsientidel (vt lõik 4.4)
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:</i>	Aeg-ajalt:	jäsemete turse
	Teadmata:	artralgia, müalgia
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	Teadmata:	hüperkaleemia
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	Aeg-ajalt:	nahaõhetus
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Sage:	väsimus
<i>Immuunsüsteemi häired:</i>	Teadmata:	ülitundlikkusreaktsioonid, nagu angioödem, lööve, urtikaaria
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	Aeg-ajalt:	ikterus
	Teadmata:	hepatiit, muutused maksafunktsiooni näitajates
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:</i>	Aeg-ajalt:	seksuaaldüsfunksioon, libiido muutused

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

Tabel 2: Kõrvaltoimed, mis on teatatud vaid irbesartaani kasutamisel		
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Aeg-ajalt:	valu rindkeres

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

<i>Uuringud:</i>	Teadmata	elektrolüütide tasakaaluhäired (sh hüpokaleemia ja hüponatreemia, vt lõik 4.4), hüperurikeemia, glükosuuria, hüperglükeemia, kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõus
<i>Südame häired:</i>	Teadmata	südame arütmiaid
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i>	Teadmata	aplastiline aneemia, luuüdi depressioon, neutropeenia/agranulotsütoos, hemolüütiline aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	Teadmata	vertiigo, paresteesia, kerge pearinglus, rahutus
<i>Silma kahjustused:</i>	Teadmata	mööduv hägus nägemine, ksantopsia, äge müoopia ja sekundaarne äge suletudnurga glaukoom
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	Teadmata	respiratoorne distress (k.a pneumoniit ja kopsuturse)
<i>Seedetrakti häired:</i>	Teadmata	pankreatiit, anoreksia, diarröa, kõhukinnisus, maoärritus, siaaladeniit, söögiisu kaotus
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	Teadmata	interstitsiaalne nefriit, neerufunktsiooni häired
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	Teadmata	anafülaktilised reaktsioonid, toksiline epidermaalne nekrolüüs, nekrotiseeriv angiit (vaskuliit, kutaanne vaskuliit), erütematoosse luupuse-sarnased nahareaktsioonid, erütematoosse luupuse nahavormi ägenemine, fotosensitiivsed reaktsioonid, lööve, nõgestõbi
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:</i>	Teadmata	nõrkus, lihasspasmid
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	Teadmata	posturaalne hüpotensioon
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Teadmata	palavik
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	Teadmata	ikterus (intrahepaatiline kolestaatiline kollasus)
<i>Psühhiaatrilised häired:</i>	Teadmata	depressioon, unehäired

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

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

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

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin II antagonistide kombinatsioonid
ATC-kood: C09DA04.

Lartokaz on angiotensiin II retseptori antagonistirbesartaani ja tiasiid-diureetikumi hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravim. Toimeainete kombineerimisel saavutatakse aditiivne antihüpertensiivne toime, mis alandab vererõhku enam kui kumbki komponent eraldi.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Raske hüpertensiooni (defineeritud kui SeDBP \geq 110 mmHg) esmases ravis hinnati Lartokaz'i efektiivsust ja ohutust multitsentrilises randomiseeritud topeltpimendatud aktiivse kontrollrühmaga 8 nädalat väldanud paralleelrühmadega uuringus. Suhtes 2:1 randomiseeriti kokku 697 patsienti saama kas 150 mg/12,5 mg irbesartaani/hüdroklorotiasiidi või 150 mg irbesartaani, mille annus tuli (enne kui hinnati ravivastust madalamale annusele) ühe nädala möödudes suurendada vastavalt kuni 300 mg/25 mg irbesartaani/hüdroklorotiasiidi või 300 mg irbesartaani.

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

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

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

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

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

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonekonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

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

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani koosmanustamine ei mõjuta kummagi komponendi farmakokineetikat.

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

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

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

Märgistatud ¹⁴C irbesartaani suukaudse või intravenoosse manustamise järgselt oli 80...85% ringlevast plasma radioaktiivsusest tuvastatav muutumata irbesartaanina. Irbesartaan metaboliseeritakse maksas glükuroniseerimise ja oksüdeerimise teel. Peamiseks ringlevaks metaboliidiks on irbesartaanglükuroniid (ligikaudu 6%). *In vitro* uuringud näitavad, et irbesartaan oksüdeeritakse peamiselt tsütokroom P450 isoensüümi CYP2C9, tühisel määral ka CYP3A4 poolt. Irbesartaan ja selle metaboliidid erituvad nii sapi kui neerude kaudu. Nii peroraalsel kui ka intravenoosel ¹⁴C irbesartaani manustamisel, on ligikaudu 20% radioaktiivsusest määratav uriinis, ülejäänud roojas. Vähem kui 2% manustatud annusest eritub uriiniga muutumatu irbesartaanina.

Hüdroklorotiasiid ei metaboliseeru, vaid eritub kiirelt neerude kaudu. Vähemalt 61% suukaudsest annusest elimineerub neerude kaudu 24 tunni jooksul muutumatult. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri, kuid mitte hematoentsefaalbarjääri, ning eritub rinnapiima.

Neerukahjustus: irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt neerukahjustusega või hemodialüüsitatavatel patsientidel. Irbesartaan ei ole hemodialüüsiga organismist eemaldatav. Patsientidel kreatiini kliirensiga < 20 ml/min, pikeneb hüdroklorotiasiidi poolväärtusaeg plasmas 21 tunnini.

Maksakahjustus: irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt kerge kuni keskmise raskusega maksatsirroosiga patsientidel. Raske maksakahjustusega patsientidega ei ole uuringuid läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

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

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

Irbesartaan: teadaolevalt ei ole kliiniliselt kasutatavate annuste puhul ühtki ebanormaalset süsteemset või sihtorganile toksilist toimet ilmnenu. Mittekliinilistes ohutusuuringutes tekitasid irbesartaani suured annused (≥ 250 mg/kg/ööpäevas rottidel ja ≥ 100 mg/kg/ööpäevas makaakidel) languse punaverelibledel näitajates (erütrotsüütide arv, hemoglobiin, hematokrit). Irbesartaani väga suurte annuste (≥ 500 mg/kg/ööpäevas) kasutamisel tekkisid rottidel ja makaakidel neerudes degeneratiivsed muutused (nt interstitsiaalne nefriit, tubulaarne distensioon, basofiilsed tuubulid, plasma urea ja kreatiniinisalduse tõus), mis arvatakse tekkivat sekundaarsena ravimi hüpotensiivsele toimele ja viivad neeruperfusiooni alanemisele. Lisaks tekitab irbesartaan jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiat/hüpertroofiat (rottidel annuses ≥ 90 mg/kg/ööpäevas, makaakidel ≥ 10 mg/kg/ööpäevas). Kõik need muutused arvatakse olevat seotud irbesartaani farmakoloogilise toimega. Irbesartaani terapeutilised annused inimesel ei paista omavat jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiale/hüpertroofiale mingit tähendust.

Mutageenset, klastogeenset ega kartsinogeenset toimet ei ole täheldatud.

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

Loomkatsed irbesartaaniga näitasid roti lootel mööduvat toksilist toimet (neeruvaagna suurenenud kavitatsioon, hüdroureeter või subkutaanne ödeem), mis pärast sündi taandusid. Küülikutel tekkis

varane abort annustes, mis on emasorganismile toksiline, ka surmav. Teratogeenset toimet ei täheldatud küülikutel ega rottidel.

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Povidoon K29-32
Magneesiumstearaat (E572)
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Laktoosmonohüdraat
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Hüdrogeenitud riitsinuseõli
Maisitärklis

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Lartokaz 150 mg/12,5 mg tabletid.
3 aastat.
Lartokaz 300 mg/12,5 mg tabletid.
3 aastat.
Lartokaz 300 mg/25 mg tabletid.
2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC-PE-PVDC (triplex)/alumiiniumblister. Pakendi suurused: 14, 28, 56 ja 98 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Laboratorios Liconsa, S.A.
Gran Via Carlos III, 98 7th Floor
08028 Barcelona
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Lartokaz 150 mg/12,5 mg: 722110

Lartokaz 300 mg/12,5 mg: 721810

Lartokaz 300 mg/25 mg: 722310

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.12.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.06.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Oktoober 2016