

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Fortzaar 100 mg/25 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Fortzaar 100 mg/25 mg

Jedna tableta sadrži 100 mg losartankalija i 25 mg hidroklorotiazida (HCTZ).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 126,26 mg laktoze hidrata i 8,48 mg (0,216 mEq) kalija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Fortzaar 100 mg/25 mg

Svjetlo žute, ovalne, filmom obložene tablete veličine 15,49 mm x 8,76 mm s oznakom "747" s jedne strane i glatke s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Fortzaar je indiciran za liječenje esencijalne hipertenzije u bolesnika u kojih krvni tlak nije dobro kontroliran samo losartanom ili samo hidroklorotiazidom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Hipertenzija

Losartan/hidroklorotiazid nije prikladan kao početna terapija, nego se primjenjuje u bolesnika čiji se arterijski tlak ne može primjereno kontrolirati samo losartankalijem ili samo hidroklorotiazidom.

Preporučuje se titracija doze pojedinim komponentama (losartan i hidroklorotiazid).

U bolesnika čiji arterijski tlak nije primjereno kontroliran može se razmotriti klinički prikladna izravna zamjena monoterapije fiksnom kombinacijom.

Uobičajena doza održavanja losartan/hidroklorotiazida je jedna losartan/hidroklorotiazid 50 mg/12,5 mg tableta (losartan 50 mg/HCTZ 12,5 mg) jedanput na dan. U bolesnika u kojih ne nastupi odgovarajući terapijski odgovor na losartan/hidroklorotiazid 50 mg/12,5 mg tablete doza se može povisiti do jedne Fortzaar 100 mg/25 mg tablete (losartan 100 mg/ HCTZ 25 mg) jedanput na dan. Maksimalna doza je jedna Fortzaar 100 mg/25 mg tableta jedanput na dan. Antihipertenzivni učinak općenito se postiže u roku od tri do četiri tjedna od početka liječenja. Losartan/hidroklorotiazid 100 mg/12,5 mg tablete (losartan 100 mg/ HCTZ 12,5 mg) dostupne su za bolesnike čija je doza titrirana na 100 mg losartana, a potrebna im je dodatna kontrola krvnog tlaka.

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i bolesnika na hemodijalizi

Nije potrebno prilagođavanje početne doze u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (tj., klirens kreatinina 30-50 ml/min). Tablete losartana i hidroklorotiazida ne preporučuju se bolesnicima na hemodijalizi. Tablete losartan/HCTZ ne smiju se primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (tj., klirens kreatinina <30 ml/min) (vidjeti dio 4.3.).

Primjena u bolesnika sa smanjenim intravaskularnim volumenom

Smanjenu količinu intravaskularnog volumena i/ili natrija potrebno je korigirati prije primjene losartan/HCTZ tableta.

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre

Losartan/HCTZ tablete kontraindicirane su u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3.).

Primjena u starijih osoba

Obično nije potrebno prilagođavati dozu u starijih osoba.

Pedijatrijska populacija

Primjena u djece i adolescenata (<18 godina)

Ne postoji iskustvo s primjenom u djece i adolescenata. Stoga se losartan/hidroklorotiazid ne smije primjenjivati u djece i adolescenata.

Način primjene

Fortzaar se može primjenjivati s drugim antihipertenzivnim lijekovima (vidjeti dijelove 4.3., 4.4., 4.5. i 5.1.).

Fortzaar tablete moraju se progutati cijele s čašom vode.

Fortzaar se može uzimati s hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na losartan, derivate sulfonamida (kao hidroklorotiazid) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.;
- Hipokalemija ili hiperkalcemija otporna na terapiju;
- Teško oštećenje jetre, kolestaza i bilijarna opstrukcija;
- Refraktorna hiponatremija;
- Simptomatska hiperuricemija/giht;
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.);
- Teško oštećenje bubrega (tj., klirens kreatinina <30 ml/min);
- Anurija;
- Istodobna primjena lijeka Fortzaar s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR <60 ml/min /1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Losartan

Angioedem

Bolesnici s angioedemom u anamnezi (oticanje lica, usana, grla i/ili jezika) moraju biti pod strogim nadzorom (vidjeti dio 4.8.).

Intestinalni angioedem

Intestinalni angioedem prijavljen je u bolesnika liječenih antagonistima receptora angiotenzina II uključujući losartan (vidjeti dio 4.8.). U tih se bolesnika očitovao kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i proljev. Simptomi su se povukli nakon prekida primjene antagonista receptora

angiotenzina II. Ako se dijagnosticira intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primjenu lijeka losartan i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne potpuno povlačenje simptoma.

Hipotenzija i smanjenje intravaskularnog volumena

Simptomatska hipotenzija, osobito nakon prve doze, može nastupiti u bolesnika sa smanjenim volumenom i/ili sniženom koncentracijom natrija zbog intenzivne diuretske terapije, dijetalne restrikcije unosa soli, proljeva ili povraćanja. Ta se stanja moraju korigirati prije primjene Fortzaar tableta (vidjeti dijelove 4.2. i 4.3.).

Poremećaj ravnoteže elektrolita

Poremećaji ravnoteže elektrolita česti su u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, sa ili bez dijabetesa, i moraju se korigirati. Stoga je potrebno strogo pratiti plazmatske koncentracije kalija i vrijednosti klirensa kreatinina, osobito u bolesnika sa zatajenjem srca i klirensom kreatinina između 30-50 ml/min.

Ne preporučuje se istodobna primjena diuretika koji čuvaju kalij, nadomjestaka kalija, zamjenskih soli koje sadrže kalij ili drugih lijekova koji mogu povišiti razinu kalija u serumu (npr., lijekovi koji sadrže trimetoprim) s losartanom/hidroklorotiazidom (vidjeti dio 4.5.).

Oštećenje funkcije jetre

Na temelju farmakokinetičkih podataka koji pokazuju značajno povišenje plazmatskih koncentracija losartana u bolesnika s cirozom jetre, Fortzaar se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre u anamnezi. Ne postoji terapijsko iskustvo s losartanom u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, pa je stoga Fortzaar kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2., 4.3. i 5.2.).

Oštećenje funkcije bubrega

Kao posljedica inhibicije sustava renin-angiotenzin-aldosteron, zabilježene su promjene u funkciji bubrega, uključujući zatajenje bubrega (osobito u bolesnika čija funkcija bubrega ovisi o sustavu renin-angiotenzin-aldosteron, kao što su oni s teškom srčanom insuficijencijom ili prisutnom disfunkcijom bubrega).

Kao i kod drugih lijekova koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron, povišene koncentracije ureje u krvi i kreatinina u serumu također su bile prijavljene u bolesnika s obostranom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom bubrežne arterije jednog bubrega; te promjene u funkciji bubrega mogu biti reverzibilne nakon prekida liječenja. Losartan se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s obostranom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom bubrežne arterije jednog bubrega.

Transplantacija bubrega

Ne postoji iskustvo s primjenom u bolesnika kojima je nedavno presađen bubreg.

Primarni hiperaldosteronizam

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito neće imati terapijski odgovor na antihipertenzive koji djeluju putem inhibicije reninsko-angiotenzinskog sustava. Stoga se u njih ne preporučuje uzimanje Fortzaar tableta.

Koronarna bolest srca i cerebrovaskularna bolest

Kao i sa svim drugim antihipertenzivnim lijekovima, pretjerano smanjenje arterijskog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiovaskularnom bolešću i cerebrovaskularnom bolešću može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Zatajenje srca

U bolesnika sa zatajenjem srca, sa ili bez oštećenja bubrega, postoji – kao i s drugim lijekovima koji djeluju na reninsko-angiotenzinski sustav – rizik od teške arterijske hipotenzije i (često akutnog) oštećenja bubrega.

Stenoza aortalne i mitralne valvule, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i s drugim vazodilatatorima, poseban oprez indiciran je u bolesnika koji boluju od aortalne ili mitralne stenoze ili opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.

Rasne razlike

Kao što je primijećeno s inhibitorima enzima konvertaze angiotenzina, losartan i drugi antagonisti angiotenzina očito su manje učinkoviti u snižavanju arterijskog tlaka u pripadnika crne rase nego u pripadnika drugih rasa, možda zbog veće prevalencije niskoreninskih stanja u pripadnika crne rase s hipertenzijom.

Trudnoća

Liječenje pomoću antagonista receptora angiotenzina II (AIIRA) ne smije se započeti tijekom trudnoće. Bolesnice koje planiraju trudnoću moraju zamijeniti terapiju AIIRA alternativnim antihipertenzivnim lijekovima s utvrđenom sigurnošću primjene tijekom trudnoće, osim ako se nastavak terapije pomoću AIIRA smatra neophodnim. Kad se dijagnosticira trudnoća, liječenje pomoću AIIRA mora se odmah prekinuti i, po potrebi, započeti s alternativnom terapijom (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo i često praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Hidroklorotiazid

Hipotenzija i poremećaj ravnoteže elektrolita/tekućine

Kao i prilikom svake antihipertenzivne terapije, u nekih bolesnika može nastupiti simptomatska hipotenzija. Bolesnike treba pratiti zbog kliničkih znakova neravnoteže tekućine ili elektrolita, npr., smanjenja volumena, hiponatremije, hipokloremijske alkalozе, hipomagnezemije ili hipokalemije koje mogu nastati tijekom interkurentnog proljeva ili povraćanja. U takvih je bolesnika potrebno povremeno određivati serumske elektrolite u odgovarajućim vremenskim razmacima. U edematoznih bolesnika može nastupiti dilucijska hiponatremija tijekom toplog vremena.

Metabolički i endokrini učinci

Terapija tiazidima može narušiti toleranciju glukoze. Može biti potrebna prilagodba doze antidijabetičkih lijekova, uključujući inzulin (vidjeti dio 4.5.). Latentna šećerna bolest može postati manifestna tijekom terapije tiazidima.

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcija mokraćom i prouzročiti intermitentno i blago povišenje serumskog kalcija. Izrazita hiperkalcemija može biti znak skrivenog hiperparatiroidizma. Tiazidi se moraju prestati uzimati prije pregleda funkcije paratiroidnih žlijezda.

Povišenje razine kolesterola i triglicerida može biti povezano s terapijom tiazidskim diureticima.

Terapija tiazidima može precipitirati hiperuricemiju i/ili giht u određenih bolesnika. Kako losartan snižava razinu mokraćne kiseline, losartan u kombinaciji s hidroklorotiazidom ublažava hiperuricemiju izazvanu diureticima.

Poremećaji oka

Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta:

Lijekovi koji sadrže sulfonamid ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju nagli nastup smanjenja oštine vida ili boli u oku koji obično nastupaju unutar nekoliko sati do tjedana od početka primjene lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje je prekid primjene lijeka što je prije moguće. Može doći do potrebe razmatranja hitnih medicinskih ili kirurških liječenja, ako intraokularni tlak i dalje nije pod kontrolom. Rizični faktori za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati alergiju na sulfonamide ili penicilin u anamnezi.

Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Fortzaar i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

Oštećenje funkcije jetre

Tiazide je potrebno koristiti s oprezom u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili progresivnom bolesti jetre, zato što može prouzročiti intrahepatičku kolestazu i zato što manje promjene u ravnoteži tekućine i elektrolita mogu precipitirati hepatičku komu.

Fortzaar je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3. i 5.2.).

Nemelanomski rak kože

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak. Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.

Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8.).

Ostalo

U bolesnika koji uzimaju tiazide, reakcije preosjetljivosti mogu nastupiti sa ili bez alergije ili bronhalne astme u povijesti bolesti. Uz uporabu tiazida zabilježeno je pogoršanje ili aktivacija sistemskog lupus eritematosusa.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Losartan

Zabilježeno je da rifampicin i flukonazol smanjuju razine aktivnog metabolita. Klinički značaj ovih interakcija nije utvrđen.

Kao s drugim lijekovima koji blokiraju angiotenzin II ili njegove učinke, istodobna primjena diuretika koji čuvaju kalij (npr., spironolakton, triamteren, amilorid), nadomjestaka kalija, zamjenskih soli koje

sadrže kalij ili drugih lijekova koji mogu povisiti razinu kalija u serumu (npr., lijekovi koji sadrže trimetoprim) može dovesti do povišenja serumskog kalija. Ne savjetuje se istodobna primjena tih lijekova.

Kao i tijekom uzimanja drugih lijekova koji utječu na izlučivanje natrija, izlučivanje litija može biti smanjeno. Stoga je potrebno pažljivo pratiti serumsku razinu litija ako će se litijeve soli primjenjivati istodobno s antagonistima receptora angiotenzina II.

Kad se antagonisti angiotenzina II primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (tj., selektivnim COX-2 inhibitorima, acetilsalicilnom kiselinom u protuupalnim dozama i neselektivnim nesteroidnim protuupalnim lijekovima), antihipertenzivni učinak može oslabiti. Istodobna primjena antagonista angiotenzina II ili diuretika i nesteroidnih protuupalnih lijekova može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega, i povišenja serumskog kalija, osobito u bolesnika s već oslabljenom funkcijom bubrega. Ta se kombinacija mora primjenjivati s oprezom, osobito u starijih osoba. Bolesnike treba primjereno hidrirati i razmotriti potrebu praćenja funkcije bubrega nakon uvođenja istodobne terapije te periodički nakon toga.

U nekih bolesnika s kompromitiranom funkcijom bubrega koji se liječe nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, istodobna primjena antagonista receptora angiotenzina II može dovesti do daljnjeg oštećenja funkcije bubrega. Ti su učinci obično reverzibilni.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.1.).

Ostale tvari koje izazivaju hipotenziju, poput tricikličkih antidepresiva, antipsihotika, baklofena, amifostina: istodobna primjena s lijekovima koji snižavaju arterijski tlak, bilo da im je to glavni učinak ili nuspojava, može povećati rizik od hipotenzije.

Sok od grejpa sadrži komponente koje inhibiraju enzime CYP450 i mogu sniziti koncentraciju aktivnog metabolita losartana, što može smanjiti terapijski učinak. Potrebno je izbjeći konzumaciju soka od grejpa prilikom uzimanja losartan/hidroklorotiazid tableta.

Hidroklorotiazid

Kad se primjenjuju istodobno, sljedeći lijekovi mogu ući u interakcije s tiazidskim diureticima:

Alkohol, barbiturati, narkotici ili antidepresivi:

Može nastupiti pogoršanje ortostatske hipotenzije.

Antidijabetički lijekovi (peroralni lijekovi i inzulin):

Liječenje tiazidom može utjecati na toleranciju glukoze. Može biti potrebna prilagodba doze antidijabetičkog lijeka. Metformin se mora primjenjivati s oprezom zbog rizika od mliječne acidoze izazvane mogućim zatajenjem bubrega povezanim s hidroklorotiazidom.

Ostali antihipertenzivni lijekovi

Aditivni učinak.

Smole kolestiramina i kolestipola

Apsorpcija hidroklorotiazida narušena je u prisutnosti anionskih izmjenjivačkih smola. Jednokratne doze smole kolestiramina ili kolestipola vežu hidroklorotiazid i smanjuju njegovu apsorpciju iz probavnog sustava, i to smole kolestiramina do 85%, a kolestipola do 43%.

Kortikosteroidi, ACTH

Izraženije smanjenje elektrolita, osobito hipokalemija.

Vazokonstriktori (npr., adrenalin)

Moguć je slabiji odgovor na vazokonstriktore (presorske amine), ali ne dovoljno da bi se zbog toga isključila njihova primjena.

Relaksansi skeletnih mišića, nedepolarizirajući (npr., tubokurarin)

Moguć je pojačani odgovor na mišićne relaksanse.

Litij

Diuretici smanjuju bubrežni klirens litija i doprinose visokom riziku od njegovog toksičnog djelovanja; ne preporučuje se istodobna primjena.

Lijekovi za liječenje gihta (probenecid, sulfinpirazon i alopurinol)

Možda bude neophodno prilagoditi dozu urikozurika, budući da hidroklorotiazid može povisiti razinu mokraćne kiseline u serumu. Povećanje doze probenecida ili sulfinpirazona može biti neophodno. Istodobna primjena tiazida može povisiti incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

Antikolinergički lijekovi (npr., atropin, biperiden)

Povećanje bioraspoloživosti tiazidskih diuretika zbog smanjenog motiliteta probavnog sustava i brzine pražnjenja želuca.

Citotoksični lijekovi (npr., ciklofosfamid, metotreksat)

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje citotoksičnih lijekova bubrežima i pojačati njihove mijelosupresivne učinke.

Salicilati

U slučaju visokih doza salicilata, hidroklorotiazid može pojačati toksične učinke salicilata na središnji živčani sustav.

Metildopa

Zabilježeni su izolirani slučajevi hemolitičke anemije koja nastaje pri istovremenoj primjeni hidroklorotiazida i metildope.

Ciklosporin

Istovremeno liječenje ciklosporinom može povećati rizik od hiperuricemije i komplikacija sličnih gihtu.

Glikozidi digitalisa

Tiazidima izazvana hipokalemija ili hipomagnezemija može pogodovati nastanku digitalisom izazvanih srčanih aritmija.

Lijekovi na koje utječe poremećaj serumskog kalija

Preporučuje se povremeno praćenje serumskog kalija i EKGa kad se losartan/hidroklorotiazid primjenjuje s lijekovima na koje utječe poremećaj razine kalija u serumu (npr., glikozidi digitalisa i antiaritmici) i sa sljedećim lijekovima koji mogu izazvati *torsades de pointes* (ventrikularnu tahikardiju), uključujući neke antiaritmike, s hipokalemijom kao predisponirajućim čimbenikom za *torsades de pointes* (ventrikularna tahikardija):

- Antiaritmici klase Ia (npr., kinidin, hidrokinidin, disopiramid).
- Antiaritmici klase III (npr., amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- Neki antipsihotici (npr., tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cijamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimoqid, haloperidol, droperidol).
- Ostali lijekovi (npr., bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vinkamin IV).

Soli kalcija

Tiazidski diuretici mogu povisiti serumsku razinu kalcija zbog smanjenog izlučivanja. Ako se moraju propisati nadomjesti kalcija, potrebno je pratiti serumsku razinu kalcija i u skladu s time prilagoditi dozu kalcija.

Interakcije s laboratorijskim pretragama

Tiazidi mogu utjecati na pretrage funkcije paratiroidnih žlijezda zbog svojih učinaka na metabolizam kalcija (vidjeti dio 4.4.).

Karbamazepin

Rizik od simptomatske hiponatremije. Potrebno je kliničko i biološko praćenje.

Kontrastna sredstva koja sadrže jod

U slučaju dehidracije izazvane diureticima, postoji povećan rizik od akutnog zatajenja bubrega, osobito uz visoke doze sredstava koja sadrže jod. Bolesnike treba rehidrirati prije primjene takvih kontrastnih sredstava.

Amfotericin B (parenteralno), kortikosteroidi, ACTH, stimulacijski laksativi ili glicirizin (nalazi se u sladiću)

Hidroklorotiazid može pojačati neravnotežu elektrolita, osobito hipokalemiju.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Antagonisti angiotenzin II receptora (AIIRA)

Uporaba AIIRA ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4.). Uporaba AIIRA kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Epidemiološki dokaz rizika od teratogenih učinaka nakon izlaganja ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće još nije definitivno potvrđen; međutim, malo povećanje rizika ne može se isključiti. Iako ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o rizicima primjene inhibitora receptora angiotenzina II (AIIRA), ti rizici mogu biti slični onima za cijelu klasu ovih lijekova. Bolesnice koje planiraju trudnoću moraju zamijeniti tu terapiju alternativnim antihipertenzivima čija je primjena tijekom trudnoće sigurna, osim u slučaju kad je liječenje pomoću AIIRA neophodno. Kad se dijagnosticira trudnoća, liječenje s AIIRA mora se odmah prekinuti i prema potrebi započeti alternativna terapija.

Poznato je da izlaganje terapiji pomoću AIIRA tijekom drugog i trećeg tromjesečja ima fetotoksične učinke u ljudi (smanjena funkcija bubrega, oligohidramnion, usporena osifikacija lubanje) i toksične učinke na novorođenčad (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti dio 5.3.).

U slučaju da je trudnica bila izložena AIIRA od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrežne funkcije i lubanje.

Novorođenčad majki koje su uzimale AIIRA mora se strogo pratiti zbog hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Hidroklorotiazid

Iskustvo s hidroklorotiazidom tijekom trudnoće je ograničeno, osobito tijekom prvog tromjesečja. Podaci iz istraživanja na životinjama nisu dostatni.

Hidroklorotiazid prolazi kroz posteljicu. Na temelju farmakološkog mehanizma djelovanja hidroklorotiazida, njegova primjena tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće može ugroziti fetoplacentalnu perfuziju i prouzročiti žuticu, poremećaj ravnoteže elektrolita i trombocitopeniju u fetusa i novorođenčeta.

Hidroklorotiazid se ne smije koristiti za gestacijske edeme, gestacijsku hipertenziju ili preeklampsiju zbog rizika od smanjenog volumena plazme i placentalne hipoperfuzije, a bez povoljnog učinka na tijek bolesti.

Hidroklorotiazid se ne smije koristiti za liječenje esencijalne hipertenzije u trudnica, osim u rijetkim situacijama kad se ne može koristiti nikakva alternativna terapija.

Dojenje

Antagonisti angiotenzin II receptora (AIIRA)

Ne postoje dostupni podaci o uporabi lijeka Fortzaar tijekom dojenja. Uzimanje lijeka Fortzaar se ne preporučuje tijekom dojenja. Prednost se daje liječenju drugim lijekovima s bolje utvrđenim profilom sigurnosti primjene tijekom dojenja, osobito tijekom dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se u malim količinama izlučuje u majčino mlijeko. Visoke doze tiazida uzrokuju jaku diurezu te mogu inhibirati produkciju mlijeka. Ne preporučuje se primjena lijeka Fortzaar tijekom dojenja. Ukoliko se tijekom dojenja primjenjuje Fortzaar tada njegova doza mora biti najniža moguća.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, potrebno je imati na umu da se, kad se uzima antihipertenzivna terapija, osobito u početku liječenja ili nakon povećanja doze, tijekom upravljanja vozilima ili strojevima povremeno mogu javiti omaglica i pospanost.

4.8. Nuspojave

Niže navedene nuspojave klasificirane su, kad je to primjereno, prema organskim sustavima i učestalosti u skladu sa sljedećom konvencijom:

vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

U kliničkim ispitivanjima kalijeve soli losartana i hidroklorotiazida nisu bile primijećene nuspojave svojstvene toj kombinaciji lijekova. Nuspojave su bile ograničene na one koje su prethodno bile zapažene pri primjeni kalijeve soli losartana i/ili hidroklorotiazida.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima zbog esencijalne hipertenzije, omaglica je bila jedina zabilježena nuspojava povezana s tim lijekovima koja se javljala u incidenciji većoj nego uz placebo u 1% ili više bolesnika liječenih losartanom i hidroklorotiazidom.

Uz ove učinke, nakon stavljanja lijeka u promet bile su prijavljene sljedeće nuspojave:

Klasifikacija organskog sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji jetre i žuči	hepatitis	rijetko
Pretrage	hiperkalemija, povišene vrijednosti ALT	rijetko

Nuspojave koje su primijećene s jednom od djelatnih tvari i mogu potencijalno biti nuspojave na losartan/hidroklorotiazid su sljedeće:

Losartan:

Sljedeće nuspojave prijavljene su uz primjenu losartana u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja u promet:

Klasifikacija organskog sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija, Henocho-Schönlein purpura, ekhimoza, hemoliza	manje često
	trombocitopenija	nepoznato
Srčani poremećaji	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sternalgija, angina pectoris, AV blok stupnja II, cerebrovaskularni događaj, infarkt miokarda, palpitacije, aritmije (fibrilacije atrija, sinus bradikardija, tahikardija, ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija)	manje često
Poremećaji uha i labirinta	vertigo, tinitus	manje često
Poremećaji oka	zamagljen vid, žarenje/peckanje u oku, konjunktivitis, smanjena oštrina vida	manje često
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu, mučnina, dijareja, dispepsija	često
	konstipacija, dentalna bol, suha usta, nadutost, gastritis, povraćanje, zatvor	manje često
	intestinalni angioedem	rijetko
	pankreatitis	nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija, nesvjestica, bol u prsištu	često
	edem lica, edem, vrućica	manje često
	simptomi nalik gripi, malaksalost	nepoznato
Poremećaji jetre i žuči	promjene jetrene funkcije	nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost: anafilaktičke reakcije, angioedem uključujući oticanje larinksa i glotisa koji uzrokuju opstrukciju dišnih puteva i/ili oticanje lica, usana, ždrijela i/ili jezika; u nekih od ovih bolesnika u prošlosti je zabilježen angioedem povezan s primjenom drugih lijekova uključujući i ACE inhibitore	rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija, gih	manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	grčevi u mišićima, bol u leđima, bol u nogama, mijalgija	često
	bol u ruci, oticanje zglobova, bol u koljenu, mišićno-koštana bol, bol u ramenu, ukočenost, artralgijska, artritis, koksalgija, fibromijalgija, mišićna slabost	manje često
	rabdomioliza	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, omaglica	često
	nervozna, paraestezija, periferna neuropatija, tremor, migrena, sinkopa	manje često
	disgeuzija	nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	nesanica	često
	anksioznost, anksiozni poremećaj, panični poremećaj, konfuzija, depresija, neuobičajeni snovi, poremećaj spavanja, somnolencija, oštećenje pamćenja	manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	oštećenje funkcije bubrega, zatajenje bubrega	često
	nikturija, učestalo mokrenje, infekcija mokraćnog sustava	manje često
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	smanjeni libido, erektilna disfunkcija/impotencija	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	kašalj, infekcija gornjeg dišnog sustava, začepljenost nosa, sinusitis, poremećaji sinusa	često
	nelagoda u ždrijelu, faringitis, laringitis, dispneja, bronhitis, epistaksa, rinitis, respiratorna kongestija	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija, dermatitis, suha koža, eritem, navale crvenila, fotoosjetljivost, pruritus, osip, urtikarija, znojenje	manje često

Klasifikacija organskog sustava	Nuspojava	Učestalost
Krvožilni poremećaji	vaskulitis	manje često
	ortostatski učinci povezani s dozom	nepoznato
Pretrage	hiperkalemija, blago smanjenje hematokrita i hemoglobina, hipoglikemija	često
	blago povišenje razina ureje i kreatinina u serumu	manje često
	povišenje jetrenih enzima i bilirubina	vrlo rijetko
	hiponatremija	nepoznato

Hidroklorotiazid

Klasifikacija organskog sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitička anemija, leukopenija, purpura, trombocitopenija	manje često
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaktička reakcija	rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija, hiperglikemija, hiperuricemija, hipokalemija, hiponatremija	manje često
Psihijatrijski poremećaji	nesanica	manje često
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	često
Poremećaji oka	prolazno zamućenje vida, ksantopsija	manje često
	efuzija žilnice, akutna miopija, akutni glaukom zatvorenog kuta	nepoznato
Krvožilni poremećaji	nekrotizirajući angitis (vaskulitis, kožni vaskulitis)	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	respiratorni poremećaji uključujući pneumonitis i plućni edem	manje često
	akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4.)	vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	sijaloadenitis, grčevi, nadražnost želuca, mučnina, povraćanje, dijareja, konstipacija	manje često
Poremećaji jetre i žuči	ikterus (intrahepatička kolestaza), pankreatitis	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	fotoosjetljivost, urtikarija, toksična epidermalna nekroliza	manje često
	kožni lupus eritematosus	nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	grčevi u mišićima	manje često
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)	nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	glikozurija, intersticijski nefritis, oštećenje funkcije bubrega, zatajenje bubrega	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrućica, omaglica	manje često

Opis odabranih nuspojava

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4. i 5.1.).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Nema dostupnih specifičnih podataka o liječenju predoziranja lijekom Fortzaar. Liječenje je simptomatsko i suportivno. Liječenje lijekom Fortzaar mora se prekinuti, a bolesnik biti pod strogim nadzorom. Predložene mjere uključuju izazivanje povraćanja u slučaju nedavnog gutanja lijeka i korekciju dehidracije, neravnoteže elektrolita, hepatičke kome i hipotenzije uobičajenim postupcima.

Losartan

Dostupni podaci o predoziranju u ljudi su ograničeni. Najvjerojatnija manifestacija predoziranja bila bi hipotenzija i tahikardija, bradikardija može nastupiti zbog stimulacije parasimpatikusa (vagusa). U slučaju da se razvije simptomatska hipotenzija, potrebno je uvesti potporne mjere.

Niti losartan niti djelatni metabolit ne mogu se ukloniti hemodijalizom.

Hidroklorotiazid

Najčešće primijećeni znakovi i simptomi su oni prouzročeni nedostatkom elektrolita (hipokalemija, hipokloremija, hiponatremija) i dehidracijom koja je posljedica pretjeranog mokrenja. Ako je bio primijenjen i digitalis, hipokalemija može pojačati srčane aritmije.

Stupanj do kojeg se hidroklorotiazid može ukloniti hemodijalizom nije utvrđen.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav, antagonisti angiotenzina II s diureticima; ATK oznaka: C09DA01

Losartan-hidroklorotiazid

Pokazalo se da komponente lijeka Fortzaar imaju aditivni učinak na snižavanje arterijskog tlaka, tj., da snižavaju arterijski tlak više nego svaka komponenta zasebno. Smatra se da je taj učinak rezultat komplementarnog djelovanja obje komponente. Nadalje, kao rezultat diuretičkog djelovanja, hidroklorotiazid povećava aktivnost renina u plazmi, povećava izlučivanje aldosterona, snižava razinu serumskog kalija i povećava razinu angiotenzina II. Primjena losartana blokira sva fiziološki relevantna djelovanja angiotenzina II i putem inhibicije aldosterona može voditi smanjenom gubitku kalija povezanog s diuretskim učinkom.

Pokazalo se da losartan ima blagi i prolazni urikozurički učinak. Pokazalo se da hidroklorotiazid uzrokuje umjereno povećanje mokraćne kiseline; kombinacija losartana i hidroklorotiazida može ublažiti diuretički prouzročenu hiperuricemiju.

Antihipertenzivni učinak lijeka Fortzaar traje 24 sata. U kliničkim ispitivanjima u trajanju od najmanje jedne godine, antihipertenzivni učinak održao se uz kontinuiranu terapiju. Usprkos značajnom sniženju arterijskog tlaka, primjena lijeka Fortzaar nije imala klinički značajan učinak na frekvenciju srca. U kliničkim ispitivanjima, nakon 12 tjedana terapije losartanom 50 mg/hidroklorotiazidom 12,5 mg, najniži dijastolički tlak u sjedećem položaju bio je u prosjeku snižen za najviše 13,2 mm Hg.

Fortzaar djelotvorno snižava arterijski tlak kako u muškaraca, tako i u žena, crnaca i pripadnika drugih rasa te u mlađih (<65 godina) i starijih (≥65 godina) bolesnika i djelotvoran je pri svim stupnjevima hipertenzije.

Losartan

Losartan je sintetički proizveden oralni antagonist receptora angiotenzina II (tip AT₁). Angiotenzin II, potentni vazokonstriktor, primarni je djelatni hormon reninsko-angiotenzinskog sustava i važna je

determinanta patofiziologije hipertenzije. Angiotenzin II veže se za AT₁ receptor koji se nalazi u mnogim tkivima (npr., glatko mišićje krvnih žila, nadbubrežna žlijezda, bubrezi i srce) i izaziva nekoliko važnih bioloških reakcija, uključujući vazokonstrikciju i oslobađanje aldosterona. Angiotenzin II također stimulira proliferaciju stanica glatkog mišićja.

Losartan selektivno blokira AT₁ receptore. *In vitro* i *in vivo* losartan i njegov farmakološki djelatan metabolit karboksilne kiseline E-3174 blokira sva fiziološki relevantna djelovanja angiotenzina II, bez obzira na izvor ili put njegove sinteze.

Losartan nema agonistički učinak niti blokira druge hormonske receptore niti ionske kanale važne za kardiovaskularnu regulaciju. Nadalje, losartan ne inhibira ACE (kininaza II), enzim koji razgrađuje bradikinin. Posljedično tome, ne postoji pojačanje nuspojava posredovanih bradikininom.

Tijekom primjene losartana, zbog slabije negativne povratne sprege angiotenzina II na lučenje renina dolazi do pojačane aktivnosti renina u plazmi (PRA). Pojačana PRA dovodi do povećanja angiotenzina II u plazmi. Usprkos tome, održano je antihipertenzivno djelovanje i supresija koncentracije aldosterona u plazmi, što ukazuje na djelotvornu blokadu receptora angiotenzina II. Nakon prekida primjene losartana, PRA i vrijednosti angiotenzina II pale su u roku od 3 dana na početne vrijednosti.

I losartan i njegov glavni aktivni metabolit imaju daleko veći afinitet za AT₁ receptore nego za AT₂ receptore. Aktivni metabolit je 10 do 40 puta djelotvorniji od losartana u istoj količini.

U ispitivanju posebno oblikovanom za procjenu incidencije kašlja u bolesnika liječenih losartanom u usporedbi s bolesnicima liječenima ACE inhibitorima, incidencija kašlja koju su prijavili bolesnici koji su primali losartan ili hidroklorotiazid bila je slična i značajno manja nego incidencija u bolesnika liječenih nekim ACE inhibitorom. Uz to, u cjelokupnoj analizi 16 dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja u 4131 bolesnika, incidencija spontano prijavljenog kašlja u bolesnika liječenih losartanom bila je slična (3,1%) onoj u bolesnika liječenih placebom (2,6%) ili hidroklorotiazidom (4,1%), dok je incidencija kašlja uz ACE inhibitore bila 8,8%.

U bolesnika s hipertenzijom i proteinurijom ali bez šećerne bolesti, primjena losartan kalija značajno smanjuje proteinuriju, frakcijsko izlučivanje albumina i IgG. Losartan održava brzinu glomerularne filtracije i smanjuje filtracijsku frakciju. Općenito, losartan uzrokuje smanjenje koncentracije mokraćne kiseline u serumu (obično <0,4 mg/dl), što je bilo trajno prisutno tijekom kronične terapije.

Losartan ne utječe na autonomne reflekse i nema trajni učinak na plazmatski norepinefrin.

U bolesnika sa zatajenjem lijeve klijetke, doze losartana od 25 mg odnosno 50 mg proizvele su pozitivne hemodinamičke i neurohormonalne učinke karakterizirane povećanjem srčanog indeksa i smanjenjem plućnog okluzivnog kapilarnog tlaka, sistemskog vaskularnog otpora, prosječnog sistemskog arterijskog tlaka i frekvencije srca te smanjenje razine cirkulirajućeg aldosterona odnosno norepinefrina. U tih bolesnika sa zatajenjem srca nastup hipotenzije bio je povezan s dozom.

Ispitivanja hipertenzije

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, primjena losartana jedanput dnevno u bolesnika s blagom do umjerenom esencijalnom hipertenzijom proizvela je statistički značajno smanjenje sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka. Mjerenjem arterijskog tlaka 24 sata nakon doziranja u odnosu na 5 – 6 sati nakon doziranja pokazalo se da je arterijski tlak snižen tijekom 24 sata; prirodni diurnalni ritam bio je održan. Smanjenje arterijskog tlaka na kraju doznog intervala iznosilo je 70 – 80% učinka koji se zabilježio 5-6 sati nakon primjene doze.

Prekid primjene losartana u bolesnika s hipertenzijom nije doveo do naglog porasta arterijskog tlaka (povratni učinak). Usprkos izrazitog sniženja arterijskog tlaka, losartan nije imao klinički značajan učinak na srčanu frekvenciju.

Losartan je jednako djelotvoran u muškaraca i žena, kao i u mlađih (u dobi do 65 godina) i starijih bolesnika s hipertenzijom.

Ispitivanje LIFE

Ispitivanje LIFE (engl. *The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension*, LIFE) bilo je randomizirano, trostruko-slijepo, aktivno kontrolirano i uključilo je 9193 bolesnika s hipertenzijom u dobi od 55 do 80 godina, s elektrokardiografski dokumentiranom hipertrofijom lijeve klijetke. Bolesnici su bili randomizirani u skupinu koja je primala losartan 50 mg jedanput dnevno ili u skupinu koja je primala atenolol 50 mg jedanput dnevno. Ako se nije postigla ciljna vrijednost arterijskog tlaka ($<140/90$ mm Hg), prvo se dodavao hidroklorotiazid (12,5 mg), a onda se po potrebi povećavala doza losartana ili atenolola na 100 mg jedanput dnevno. Ostali antihipertenzivi, osim ACE inhibitora, antagonisti angiotenzina II ili beta blokatori dodavali su se po potrebi kako bi se postigao cilj arterijski tlak.

Praćenje je prosječno trajalo 4,8 godina.

Primarni ishod ispitivanja bio je kompozitni kardiovaskularni morbiditet i mortalitet izraženi smanjenjem zajedničke incidencije kardiovaskularne smrti, moždanog udara i infarkta miokarda. Redukcija arterijskog tlaka bila je jednaka u obje skupine ispitanika. Liječenje losartanom smanjilo je rizik od primarnog ishoda za 13,0% ($p=0,021$, 95% interval pouzdanosti 0,77-0,98) u usporedbi s atenololom. To se uglavnom moglo pripisati smanjenju incidencije moždanog udara. Liječenje losartanom smanjilo je rizik od moždanog udara za 25% u odnosu na liječenje atenololom ($p=0,001$, 95% interval pouzdanosti 0,63-0,89). Dvije terapijske skupine nisu se značajno razlikovale po stopi kardiovaskularne smrti i infarkta miokarda.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid je tiazidski diuretik. Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja tiazidskih diuretika nije potpuno poznat. Tiazidi utječu na mehanizme reapsorpcije elektrolita u bubrežnim tubulima, izravno povećavajući izlučivanje natrija i klorida u otprilike jednakim količinama. Diuretsko

djelovanje hidroklorotiazida smanjuje volumen plazme, povećava aktivnost renina u plazmi i povećava sekreciju aldosterona, uz posljedično povećanje gubitka kalija i bikarbonata mokraćom, te smanjuje serumski kalij. Reninsko-aldosteronska veza posredovana je angiotenzinom II i stoga istodobna primjena antagonista receptora angiotenzina II djeluje u smjeru smanjenja gubitka kalija povezanog s primjenom tiazidskih diuretika.

Nakon peroralne primjene diureza počinje u roku od 2 sata, dostiže vršne vrijednosti za otprilike 4 sata i traje oko 6 do 12 sati, dok antihipertenzivni učinak traje do 24 sata.

Nemelanomski rak kože:

Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8 629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida ($\geq 50,000$ mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. *risk-set sampling*). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida ($\sim 25\,000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu ($\sim 100\,000$ mg) (vidjeti i dio 4.4.).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Losartan

Nakon peroralne primjene, losartan se dobro apsorbira i podliježe metabolizmu prvog prolaska, pri čemu se stvaraju aktivni metabolit karboksilne kiseline i drugi inaktivni metaboliti. Sistemska bioraspoloživost tableta losartana iznosi otprilike 33%. Losartan postiže prosječnu vršnu koncentraciju u roku od 1 sata, a njegov aktivni metabolit u roku od 3-4 sata. Nije bilo klinički značajnog učinka na profil koncentracije losartana u plazmi kad se lijek primjenjivao uz standardizirani obrok.

Distribucija

Losartan

Losartan i njegov aktivni metabolit vežu se za proteine plazme $\geq 99\%$, i to prvenstveno albumin. Volumen distribucije losartana je 34 litre. Istraživanja na štakorima pokazuju da losartan slabo prolazi krvno-moždanu barijeru, ako je uopće prolazi.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid prolazi kroz placentarnu, ali ne i krvno-moždanu barijeru i izlučuje se u majčinu mlijeku.

Biotransformacija

Losartan

Oko 14% intravenski ili peroralno primijenjene doze losartana konvertira se u njegov aktivni metabolit. Nakon peroralne i intravenske primjene losartan kalija označenog izotopom ^{14}C , radioaktivnost cirkulirajuće plazme primarno se pripisuje losartanu i njegovom aktivnom metabolitu. Minimalna konverzija losartana u njegov aktivni metabolit primijećena je u otprilike jedan posto ispitanika.

Uz aktivni metabolit stvaraju se i inaktivni metaboliti, uključujući dva glavna metabolita koja se stvaraju hidroksilacijom na butilnoj strani lanca i sporedni metabolit, N-2 tetrazol glukuronid.

Eliminacija

Losartan

Klirens losartana iz plazme iznosi oko 600 ml/min, a njegovog djelatnog metabolita oko 50 ml/min. Bubrežni klirens losartana je oko 74 ml/min, a aktivnog metabolita oko 26 ml/min. Kad se losartan primijeni oralno, oko 4% doze izluči se u nepromijenjenom obliku mokraćom, a oko 6% doze izluči se mokraćom u obliku aktivnog metabolita. Farmakokinetika losartana i njegovog aktivnog metabolita je linearna pri peroralno primijenjenim dozama losartan kalija do 200 mg.

Nakon peroralne primjene, koncentracije losartana odnosno njegovog aktivnog metabolita u plazmi opadaju polieksponecijalno uz terminalno poluvrijeme eliminacije od otprilike 2 sata odnosno 6-9 sati. Pri primjeni doze od 100 mg jedanput dnevno ne dolazi do značajnog nakupljanja u plazmi niti losartana niti njegovog aktivnog metabolita.

Izlučivanje putem žuči i mokraćom pridonosi eliminaciji losartana i njegovih metabolita. Nakon peroralne doze losartana označenog izotopom ^{14}C u ljudi, oko 35% radioaktivnosti otkrije se u mokraći, a 58% u stolici.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se ne metabolizira, nego se brzo eliminira putem bubrega. Kad su se razine u plazmi pratile najmanje 24 sata, primijećeno je da poluvrijeme eliminacije u plazmi varira između 5,6 i 14,8 sati. Najmanje 61% oralne doze eliminira se u neizmijenjenom obliku u roku od 24 sata.

Osobine bolesnika

Losartan-hidroklorotiazid

Koncentracije losartana i njegovog aktivnog metabolita u plazmi i apsorpcija hidroklorotiazida u starijih bolesnika s hipertenzijom nisu značajno različite od onih u mlađih bolesnika s hipertenzijom.

Losartan

Nakon peroralne primjene u bolesnika s blagom do umjerenom alkoholnom cirozom jetre, koncentracija losartana u plazmi bila je 5 puta veća, a njegovog aktivnog metabolita 1,7 puta veća od onih u mladim muških dobrovoljnih ispitanika.

Ispitivanja farmakokinetike pokazala su da se AUC losartana u zdravih muških osoba japanskog ili ne-japanskog porijekla ne razlikuje. Međutim AUC metabolita karboksilne kiseline (E-3174) je različit u ove dvije skupine s približno 1,5% višom izloženosti u japanskim ispitanika nego u ne-japanskim ispitanika. Nije poznata klinička značajnost ovih rezultata.

Niti losartan niti njegov aktivni metabolit ne mogu se ukloniti hemodijalizom.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Rezultati ispitivanja opće farmakologije, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala nisu pokazali povećani rizik od primjene lijeka u ljudi. Toksični potencijal kombinacije losartana/hidroklorotiazida procijenio se istraživanjima kronične toksičnosti u trajanju do šest mjeseci u štakora i pasa nakon oralne primjene, a primijećene promjene uz tu kombinaciju bile su uglavnom posljedica djelovanja losartana. Primjena kombinacije losartan/hidroklorotiazid izazvala je promjene crvene krvne slike (smanjenje broja eritrocita, koncentracije hemoglobina i hematokrita), povišenje koncentracije ureje u serumu, smanjenje težine srca (bez histološkog korelata) i promjene na probavnom sustavu (lezije sluznice, ulceracije, erozije, krvarenja).

Nije bilo dokaza teratogenosti u štakora ili kunića liječenih kombinacijom losartan/hidroklorotiazid. Fetalna toksičnost u štakora, kako pokazuje blago povećanje prekobrojnih rebara u F_1 generacije, bila je primijećena kad su ženke primale lijek prije i tijekom gestacije. Kako se primijetilo u istraživanjima samo losartana, fetalne i neonatalne nuspojave, uključujući bubrežnu toksičnost i fetalnu smrt, nastale

su kad su skotne štakorice primale kombinaciju losartan/hidroklorotiazid tijekom kasne gestacije i/ili laktacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična (E460),
laktoza hidrat,
škrob, prethodno geliran,
magnezijev stearat (E572),
hidroksipropilceluloza (E463),
hipromeloza (E464),
titanijev dioksid (E171),
kinolin žuti, aluminij lak (E104),
karnauba vosak (E903).

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 30°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Fortzaar 100 mg/25 mg - PVC/PE/PVDC//Al blister pakiranje sa 28 tableta, u kartonskoj kutiji

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Organon Pharma d.o.o.
Slavonska avenija 1c, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-433648826

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. lipnja 2005.
Datum posljednje obnove odobrenja: 09. studenoga 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

16. siječnja 2025.