

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Lorista H 100 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg losartankalija, što odgovara 91,52 mg losartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 83,98 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Filmom obložene tablete su bijele, ovalne i bikonveksne, dimenzija 13 mm x 8 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lorista H indicirana je za liječenje esencijalne hipertenzije u bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran samo losartanom ili hidroklorotiazidom.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### Hipertenzija

Losartan s hidroklorotiazidom (HCTZ) ne koristi se za inicijalno liječenje, ali se koristi u bolesnika u kojih krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran s losartankalijem ili hidroklorotiazidom pojedinačno.

Preporučuje se titriranje doze pojedinačnih komponenti (losartana i hidroklorotiazida).

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

Uobičajena doza održavanja losartankalija s hidroklorotiazidom u fiksnoj kombinaciji je jedna tableta Loriste H 50 mg/12,5 mg (losartan 50 mg/HCTZ 12,5 mg) jednom dnevno.

U bolesnika u kojih se ne postigne odgovarajući odgovor uz Loristu H 50 mg/12,5 mg, doza se može povisiti na jednu tabletu Loriste HD 100 mg/25 mg (losartan 100 mg/HCTZ 25 mg) jednom dnevno. Maksimalna doza je jedna tableta Loriste HD 100 mg/25 mg jednom dnevno.

U principu se antihipertenzivni učinak postiže unutar tri do četiri tjedna od započinjanja terapije.

Lijek Lorista H 100 mg/12,5 mg tablete dostupan je onim bolesnicima titriranim na 100 mg losartana kojima je potrebna dodatna kontrola krvnog tlaka.

<b>H A L M E D</b>
<b>08 - 09 - 2023</b>
<b>ODOBRENO</b>

#### Primjena u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega i na hemodijalizi

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (tj. klirensom kreatinina 30-50 ml/min) nije potrebna prilagodba početne doze. Tablete losartana i hidroklorotiazida ne preporučuju se bolesnicima na hemodijalizi. Losartan/HCTZ tablete se ne smiju primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (tj. klirensom kreatinina <30 ml/min) (vidjeti dio 4.3.).

#### Primjena u bolesnika sa smanjenim intravaskularnim volumenom

Prije primjene tableta losartan/HCTZ potrebno je nadoknaditi manjak volumena i/ili natrija.

#### Primjena u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre

Losartan/HCTZ je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3.).

#### Primjena u starijih osoba

U starijih osoba obično nije potrebna prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija

#### Primjena u djece i adolescenata (mlađi od 18 godina)

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

#### Način primjene

Lorista H tablete se mogu primjenjivati s drugim antihipertenzivnim lijekovima (vidjeti dijelove 4.3., 4.4., 4.5. i 5.1.).

Lorista H tablete se moraju progutati uz čašu vode.

Lorista H tablete se mogu 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.;
- Hipokalijemija ili hiperkalcemija rezistentne na terapiju.
- Teško oštećenje funkcije jetre; kolestaza i opstrukcija žuči.
- Refraktorna hiponatrijemija.
- Simptomatska hiperuricemija/giht.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.).
- Teško oštećenje funkcije bubrega (tj. klirens kreatinina <30 ml/min).
- Anurija.
- Istodobna primjena lijeka Lorista H s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Losartan

##### *Angioedem*

Bolesnike s anamnezom angioedema (oticanja lica, usnica, grla i/ili jezika) treba pažljivo pratiti (vidjeti dio 4.8.).

##### *Hipotenzija i manjak 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 stanja treba korigirati prije primjene Lorista H (vidjeti dijelove 4.2. i 4.3.).

#### *Poremećaj ravnoteže elektrolita*

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, sa ili bez dijabetesa, čest je poremećaj ravnoteže elektrolita kojeg treba korigirati. Stoga treba pažljivo pratiti koncentraciju kalija u plazmi i klirens kreatinina; posebno pažljivo treba pratiti bolesnike sa zatajenjem srca i klirensom kreatinina između 30 i 50 ml/min.

Ne preporučuje se istodobna primjena diuretika koji čuvaju kalij, nadomjestaka kalija i zamjenskih soli koje sadrže kalij ili drugih lijekova koji mogu povisiti 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 povišenu koncentraciju losartana u plazmi u bolesnika s cirozom, Lorista H tablete treba koristiti s oprezom u bolesnika s anamnezom blagog do umjerenog oštećenja funkcije jetre. Nema terapijskog iskustva s losartanom u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Stoga je kontraindicirana primjena Lorista H tableta 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 funkcije bubrega, uključujući zatajenje bubrega (posebno u bolesnika čija funkcija bubrega ovisi u sustavu renin-angiotenzin-aldosteron, poput onih s teškom srčanom insuficijencijom i već postojećim poremećajem funkcije bubrega).

Kao i kod drugih lijekova koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron, zabilježen je porast razina ureje u krvi i kreatinina u serumu u bolesnika s obostranom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije solitarnog bubrega; ove promjene bubrežne funkcije mogu biti reverzibilne nakon prekida terapije. Losartan treba oprezno koristiti u bolesnika s obostranom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije solitarnog bubrega.

#### *Presadivanje 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 primjena losartan/HCTZ tableta ne preporučuje.

#### *Koronarna bolest srca i cerebrovaskularna bolest*

Kao i kod drugih antihipertenzivnih lijekova, pretjerano sniženje krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom bolesti srca te cerebrovaskularnom bolesti može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

#### *Zatajenje srca*

U bolesnika sa zatajenjem srca, sa ili bez poremećaja bubrežne funkcije, postoji – kao i uz druge lijekove koji djeluju putem sustava renin-angiotenzin – rizik od teške arterijske hipotenzije te (često akutnog) oštećenja bubrega.

#### *Stenoza aortalne i mitralne valvule, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija*

Kao i kod drugih vazodilatatora, potreban je poseban oprez u bolesnika s aortalnom ili mitralnom stenozom ili obstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

#### *Etničke razlike*

Kao što je primijećeno kod inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima, losartan i ostali antagonisti angiotenzina su manje učinkoviti u snižavanju krvnog tlaka u pripadnika crne rase nego u pripadnika drugih rasa, što bi se moglo pripisati višoj prevalenciji stanja sa niskim reninom u osoba crne rase koji imaju hipertenziju.

### *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 ne 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-aldosteronskog sustava (RAAS)*

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije 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 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 neravnoteža elektrolita/tjelesnih tekućina*

Kao kod svakog liječenja antihipertenzivima, u nekih bolesnika može doći do simptomatske hipotenzije. Bolesnike treba pratiti zbog kliničkih znakova poremećaja ravnoteže tekućine i elektrolita, npr. smanjenja volumena, hiponatrijemije, hipokloremijske alkaloze, hipomagnezemije ili hipokalijemije do kojih može doći tijekom interkurentnog proljeva ili povraćanja. U takvih je bolesnika nužno povremeno određivati elektrolite u serumu u odgovarajućim vremenskim razmacima. U edematoznih bolesnika pri toplom vremenu može doći do dilucijske hiponatrijemije.

#### *Metabolički i endokrini učinci*

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

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcija urinom te uzrokovati intermitentno i blago povišenje serumskog kalcija. Izražena hiperkalcemija može biti dokaz prikrivenog hiperparatiroidizma.

Tiazidi se moraju prestati uzimati prije pregleda funkcije paratiroidnih žlijezda.

Porast kolesterola i triglicerida može biti povezano s liječenjem tiazidnim diureticima.

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

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Tiazide treba koristiti s oprezom u bolesnika s poremećajem funkcije jetre ili progresivnom bolešću jetre, jer mogu dovesti do intrahepatalne kolestaze i zbog toga što male promjene u ravnoteži tekućine i elektrolita mogu izazvati hepatalnu komu.

Lorista H tablete su kontraindicirane 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 (HCTZ) 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.).

#### *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 Lorista H i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

#### *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 akutnu pojavu smanjene oštrine vida ili očne boli i tipično se javljaju u roku nekoliko sati do tjedana od početka uzimanja lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Prvo je potrebno prekinuti liječenje što je brže moguće. Ako se ne postigne kontrola intraokularnog tlaka, potrebno je razmotriti potrebu za hitnim medicinskim ili kirurškim zahvatima. Čimbenici rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamide ili penicilin.

#### *Ostalo*

U bolesnika koji primaju tiazide, reakcije preosjetljivosti mogu nastati u slučajevima sa ili bez anamneze alergije ili bronhijalne astme. Egzacerbacija ili aktivacija sistemskog eritematoznog lupusa zabilježena je nakon primjene tiazida.

#### *Laktoza*

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

## **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Losartan

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

Kao i pri primjeni drugih lijekova koji blokiraju angiotenzin II ili njegove učinke, istodobna primjena diuretika koji štede kalij (npr. spironolaktone, triamterena, amilorida), nadomjestaka kalija, zamjena za sol koje sadrže kalij ili drugih lijekova koji mogu povisiti razinu kalija u serumu (npr. lijekovi koji sadrže trimetoprim) može dovesti do porasta kalija u serumu. Istodobna primjena se ne preporučuje.

Kao i kod drugih lijekova koji utječu na izlučivanje natrija, izlučivanje litija može biti smanjeno. Stoga treba pažljivo pratiti razinu litija u serumu ako se soli litija primjenjuju istodobno s antagonistima receptora za angiotenzin II.

Kada se antagonisti receptora za angiotenzin II primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (tj. selektivnim inhibitorima COX-2, acetilsalicilatnom kiselinom u protuupalnim dozama i

neselektivnim nesteroidnim protuupalnim lijekovima), može doći do smanjenja antihipertenzivnog učinka. Istodobna primjena antagonista receptora za angiotenzin II ili diuretika i nesteroidnih protuupalnih lijekova može dovesti do povećanog rizika za pogoršanje funkcije bubrega, uključujući mogućnost akutnog bubrežnog zatajenja te porasta kalija u serumu, posebice u bolesnika s već prisutnom slabom funkcijom bubrega. Kombinaciju treba primjenjivati s oprezom, osobito u starijih osoba. Bolesnike treba primjereno hidrirati i razmotriti potrebu praćenja funkcije bubrega nakon uvođenja paralelne terapije te periodički nakon toga.

U nekih bolesnika s kompromitiranom funkcijom bubrega koji su liječeni nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, istodobna primjena antagonista receptora za angiotenzin II može dovesti do daljnjeg pogoršanja funkcije bubrega. Ovaj učinak je uglavnom reverzibilan.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalijemija 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.).

Druge tvari koje dovode do hipotenzije 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 izbjegavati konzumaciju soka od grejpa prilikom uzimanja losartan/hidroklorotiazid tableta.

### Hidroklorotiazid

Pri istodobnoj primjeni sljedeći lijekovi mogu stupiti u interakciju s tiazidnim diureticima:

*Alkohol, barbiturati, narkotici ili antidepresivi*  
Može doći do potenciranja ortostatske hipotenzije.

*Antidijabetici (oralni hipoglikemici i inzulin)*  
Terapija tiazidom može utjecati na toleranciju glukoze. Može biti potrebna prilagodba doze antidijabetika. Metformin treba oprezno koristiti zbog rizika od mliječne acidoze uzrokovane funkcionalnim zatajenjem bubrega koje može biti povezano s hidroklorotiazidom.

*Ostali antihipertenzivni lijekovi*  
Aditivni učinak.

*Kolestiramin i smole kolestipola*  
Apsorpcija hidroklorotiazida poremećena je u prisutnosti smola koje djeluju kao anionski izmjenjivači. Pojedinačne doze smola kolestiramina ili kolestipola vežu hidroklorotiazid i smanjuju njegovu apsorpciju iz gastrointestinalnog trakta za 85% odnosno 43%.

*Kortikosteroidi, ACTH*  
Pojačani gubitak elektrolita, pogotovo hipokalijemija.

*Vazokonstriktori (npr. adrenalina)*  
Moguć je smanjeni odgovor na vazokonstriktore, ali ne u tolikoj mjeri da bi se trebali prestati uzimati.

*Relaksansi skeletnih mišića, nedepolarizirajući (npr. tubokurarin)*  
Moguć je pojačani odgovor na mišićne relaksanse.

### *Litij*

Diuretici smanjuju bubrežni klirens litija i doprinose visokom riziku toksičnosti litija; ne preporučuje se istodobna primjena.

### *Lijekovi koji se koriste za liječenje gihta (probenecid, sulfinpirazon i alopurinol)*

Može biti potrebna prilagodba doze urikozurika jer hidroklorotiazid može povišavati razinu mokraćne kiseline u serumu. Povećanje doze probenecida ili sulfinpirazona može biti potrebno. Istodobna primjena tiazida može povećati učestalost reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

### *Antikolinergici (npr. atropin, biperiden)*

Povećanje bioraspoloživosti tiazidskih diuretika smanjenjem gastrointestinalnog motiliteta i brzine pražnjenja želuca.

### *Citostatici (npr. ciklofosfamid, metotreksat)*

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje citotoksičnih lijekova bubrežima i potencirati njihov mijelosupresivni učinak.

### *Salicilati*

U slučaju primjene visokih doza salicilata, hidroklorotiazid može pojačati toksični učinak salicilata na središnji živčani sustav.

### *Metildopa*

Opisani su izolirani slučajevi hemolitičke anemije pri istodobnoj primjeni hidroklorotiazida i metildope.

### *Ciklosporin*

Istodobno liječenje ciklosporinom može povećati rizik hiperuricemije i komplikacija poput gihta.

### *Glikozidi digitalisa*

Hipokalijemija ili hipomagnezija uzrokovane tiazidima mogu pogodovati nastanku srčanih aritmija uzrokovanih digitalisom.

### *Lijekovi na koje utječe poremećaj kalija u serumu*

Preporučuje se povremeno praćenje serumskog kalija i EKG-a kada 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 hipokalijemijom kao predisponirajućim čimbenikom za *torsades de pointes* (ventrikularna tahikardija).

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

### *Kalcijeve soli*

Tiazidni diuretici mogu povišati kalcij u serumu zbog smanjenog izlučivanja. Ako je potrebno propisati preparate kalcija, treba pratiti razinu kalcija u serumu te prema tome prilagoditi dozu kalcija.

### *Interakcije s laboratorijskim testovima*

Zbog njihova učinka na metabolizam kalcija, tiazidi mogu interferirati s pretragama paratireoidne funkcije (vidjeti dio 4.4.).

### *Karbamazepin*

Rizik simptomatske hiponatrijemije. Potrebno je kliničko i biološko praćenje.

#### *Kontrastna sredstva na bazi joda*

U slučaju dehidracije uzrokovane diureticima, povećan je rizik akutnog bubrežnog zatajenja, pogotovo s visokim dozama proizvoda koji sadrže jod. Prije njihove primjene bolesnike treba rehidrirati.

*Amfotericin B (parenteralni), kortikosteroidi, ACTH ili stimulirajući laksativi ili glicirizin (nalazi se u biljci sladiću)*

Hidroklorotiazid može pojačati neravnotežu elektrolita, posebice hipokalijemiju.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

#### *Antagonisti receptora za angiotenzin II:*

Primjena antagonista receptora za angiotenzin II ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4.). Primjena antagonista receptora za angiotenzin II 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 izloženost žena terapiji inhibitorima receptora za angiotenzin II tijekom drugog i trećeg tromjesečja dovodi do fetotoksičnosti (smanjene bubrežne funkcije, oligohidramniona, usporenog okoštavanja lubanje) te neonatalne toksičnosti (zatajenja bubrega, hipotenzije, hiperkalijemije) (vidjeti dio 5.3.).

Ako je došlo do izloženosti inhibitorima receptora za angiotenzin II od drugog tromjesečja trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrežne funkcije i lubanje.

Novorođenčad majki koje su uzimale inhibitore receptora za angiotenzin II treba pažljivo pratiti zbog hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

#### *Hidroklorotiazid*

Iskustvo s primjenom hidroklorotiazida 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 mogla bi kompromitirati fetoplacentalnu prokrvljenost i prouzročiti žuticu, poremećaj ravnoteže elektrolita i trombocitopeniju u fetusa i novorođenčeta.

Hidroklorotiazid ne treba 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 esencijalnu hipertenziju u trudnica osim u rijetkim slučajevima kad se nijedno drugo liječenje ne može primijeniti.

### Dojenje

#### *Antagonisti receptora za angiotenzin II*



Kako nema podataka o primjeni tableta Lorista H tijekom dojenja, uzimanje lijeka Lorista H se ne preporučuje tijekom dojenja. Prednost se daje liječenju drugim lijekovima s bolje utvrđenim profilom nuspojava tijekom dojenja, osobito tijekom dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

#### *Hidroklorotiazid*

Hidroklorotiazid se u maloj količini izlučuje u majčino mlijeko. Tiazidi u visokim dozama koje uzrokuju jaku diurezu mogu inhibirati proizvodnju mlijeka. Ne preporučuje se primjena Lorista H tableta tijekom dojenja. Ako se tablete Lorista koriste tijekom dojenja, treba primijeniti što nižu dozu.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedene studije o učinku na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, prilikom vožnje ili rada sa strojevima mora se imati na umu da tijekom antihipertenzivne terapije može ponekad doći do omaglice ili pospanosti, pogotovo na početku liječenja ili prilikom povećanja doze.

#### **4.8. Nuspojave**

Učestalost štetnih događaja navedenih u nastavku definirana je prema sljedećim pravilima:

- Vrlo često ( $\geq 1/10$ ),
- Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ),
- Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ),
- Rijetko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ),
- Vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ),
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

U kliničkim ispitivanjima sa kalijeve soli losartana i hidroklorotiazida nisu primijećene nuspojave specifične za ovu kombinaciju. Nuspojave su bile ograničene na one ranije primijećene pri primjeni kalijeve soli losartana i/ili hidroklorotiazida.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima esencijalne hipertenzije, jedina nuspojava povezana sa tim lijekovima koja je imala incidenciju veću od placeba u 1% ili više bolesnika liječenih losartanom i hidroklorotiazidom bila je omaglica.

Pored ovih učinaka, sljedeće nuspojave su zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet:

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

Dodatne nuspojave koje su zabilježene s jednom od djelatnih tvari mogu potencijalno biti nuspojave losartan/hidroklorotiazida 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, Henoch-Schönlein purpura, ekhimoza, hemoliza	manje često
	trombocitopenija	nepoznato

<b>Klasifikacija organskog sustava</b>	<b>Nuspojava</b>	<b>Učestalost</b>
Srčani poremećaji	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sternalgija, angina pectoris, AV blok stupnja II, cerebrovaskularni događaj, infarkt miokarda, palpitacije, aritmija (fibrilacije atrijske, 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
	pankreatitis	nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	asthenija, nesvjestica, bol u prsištu	često
	edem lica, edem, vrućica	manje često
	simptomi nalik gripi, malaksalost	nepoznato
Poremećaji jetre i žuči	promjene funkcije jetre	nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost: anafilaktične reakcije, angioedem uključujući oticanje larinksa i glositis 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, giht	manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	grčevi u mišićima, bol u leđima, bol u nogama, mialgija	često
	bol u ruci, oticanje zglobova, bol u koljenu, mišićno-koštana bol, bol u ramenu, ukočenost, artralgijska, artritis, coksalgija, fibromialgija, mišićna slabost	manje često
	rabdomioliza	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, omaglica	često
	nervoza, 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
	nokturija, učestalo mokrenje, infekcija mokraćnog sustava	manje često
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	smanjeni libido, erektilna disfunkcija/impotencija	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	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,	manje često

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

#### Hidroklorotiazid

Klasifikacija organskog sustava	Nuspojava	Učestalost
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica) <sup>1</sup>	nepoznato
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, hipokalijemija, hiponatrijemija	manje često
Psihijatrijski poremećaji	nesanica	manje često
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	često
Poremećaji oka	prolazno zamućenje vida, ksantopsija	manje često
	efuzija žilnice, akutna miopija, sekundarni glaukom zatvorenog kuta	nepoznato
Krvožilni poremećaji	nekrotizirajući angitis (vaskulitis, kožni vaskulitis)	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	respiratorni distres uključujući pneumonitis i plućni edem	manje često
	akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4.)	vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	sialoadenitis, 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 eritematozus	nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	grčevi u mišićima	manje često
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

H A L M E D  
08 - 09 - 2023  
O D O B R E N O

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

#### **4.9. Predoziranje**

Nema specifičnih informacija o liječenju predoziranja Lorista H tabletama. Liječenje je simptomatsko i suportivno. Liječenje Lorista H tabletama treba prekinuti, a bolesnika pažljivo pratiti. Predložene mjere uključuju izazivanje povraćanja ako je ingestija bila nedavno te korekcija dehidracije, neravnoteže elektrolita, hepatalne kome i hipotenzije uobičajenim postupcima.

##### Losartan

Dostupni podaci o predoziranju u ljudi su ograničeni. Najvjerojatnija manifestacija predoziranja bila bi hipotenzija i tahikardija; bradikardija bi mogla nastati zbog parasimpatičke (vagusne) stimulacije. U slučaju pojave simptoma hipotenzije, treba uvesti suportivno liječenje.

Ni losartan ni aktivni metaboliti ne mogu se ukloniti hemodijalizom.

##### Hidroklorotiazid

Najčešći primijećeni znakovi i simptomi su oni izazvani gubitkom elektrolita (hipokalijemija, hipokloremija, hiponatrijemija) i dehidracijom zbog pojačane diureze. Ako je primijenjen i digitalis, hipokalijemija 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

Komponente ovog lijeka pokazale su aditivni učinak na snižavanje krvnog tlaka, snižavajući ga u većem stupnju od ijedne komponente pojedinačno. Smatra se da je ovaj učinak rezultat komplementarnih učinaka obje komponente. Nadalje, kao rezultat njegova diuretskog učinka, hidroklorotiazid povećava aktivnost renina u plazmi, izlučivanje aldosterona, snižava kalij u serumu, te 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. Za hidroklorotiazid se pokazalo da uzrokuje umjereno povećanje mokraćne kiseline; kombinacija losartana i hidroklorotiazida može ublažiti diuretički prouzročenu hiperuricemiju.

Antihipertenzivni učinak kombinacije losartan/hidroklorotiazid traje 24 sata. U kliničkim ispitivanjima u trajanju od najmanje jedne godine, antihipertenzivni učinak održao se uz kontinuiranu terapiju. Usprkos značajnom snižavanju krvnog tlaka, primjena kombinacije losartan/hidroklorotiazid nije imala klinički značajan učinak na frekvenciju srca. U kliničkim ispitivanjima, nakon 12 tjedana terapije losartanom od 50 mg i hidroklorotiazidom od 12,5 mg, najniži dijastolički tlak u sjedenju bio je snižen za prosječno do 13,2 mmHg.

Kombinacija losartan/hidroklorotiazid učinkovita je u snižavanju krvnog tlaka u muškaraca i žena, osoba crne i ostalih rasa te u mlađih (<65 godina) i starijih (≥65 godina) bolesnika kod svih stupnjeva hipertenzije.

### Losartan

Losartan je sintetički proizveden oralni antagonist receptora za angiotenzin II (tipa AT<sub>1</sub>). Angiotenzin II, moćni vazokonstriktor, primarni je aktivni hormon sustava renin-angiotenzin te važna odrednica u patofiziologiji hipertenzije. Angiotenzin II se veže na AT<sub>1</sub> receptor koji se nalazi u mnogim tkivima (npr. glatkom mišiću krvnih žila, nadbubrežnoj žlijezdi, bubrezima i srcu) te izaziva nekoliko važnih bioloških učinaka, uključujući vazokonstrikciju i oslobađanje aldosterona. Angiotenzin II također potiče proliferaciju stanica glatkih mišića.

Losartan selektivno blokira AT<sub>1</sub> receptor. *In vitro* i *in vivo*, losartan i njegov farmakološki aktivan metabolit u obliku karboksilne kiseline E-3174 blokiraju sve fiziološki značajne učinke angiotenzina II, neovisno o izvoru ili putu njegove sinteze.

Losartan nema agonistički učinak niti blokira druge hormonske receptore niti ionske kanale važne za kardiovaskularnu regulaciju. Nadalje, losartan ne inhibira ACE (kininazu II), enzim koji razgrađuje bradikinin. Posljedično, nema porasta neželjenih učinaka posredovanih bradikininom.

Tijekom primjene losartana zbog slabije negativne povratne sprege angiotenzina II na sekreciju renina dolazi do povećane aktivnosti renina u plazmi. Porast aktivnosti renina u plazmi dovodi do porasta angiotenzina II u plazmi. Usprkos ovim porastima, antihipertenzivni učinak i supresija aldosterona u plazmi su održani, što upućuje na učinkovitu blokadu receptora za angiotenzin II. Nakon prekida terapije losartanom, aktivnost renina u plazmi i vrijednosti angiotenzina II vraćaju se na početne vrijednosti unutar 3 dana.

Losartan i njegov glavni aktivni metabolit imaju puno veći afinitet za AT<sub>1</sub> nego za AT<sub>2</sub> receptore. Aktivni metabolit je 10 do 40 puta aktivniji od losartana u istoj količini.

U ispitivanju specifično dizajniranom da procijeni učestalost kašlja u bolesnika liječenih losartanom u usporedbi s bolesnicima liječenim ACE inhibitorima, učestalost kašlja zabilježena u bolesnika koji su primali losartan ili hidroklorotiazid bila je slična te značajno manja nego u bolesnika koji su primali ACE inhibitor. Također, u ukupnoj analizi 16 dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja na 4131 bolesnika, učestalost spontanih prijava kašlja u bolesnika liječenih losartanom bila je slična (3,1%) onoj u bolesnika koji su primali placebo (2,6%) ili hidroklorotiazid (4,1%), dok je učestalost s ACE inhibitorima bila 8,8%.

U nedijabetičkih hipertenzivnih bolesnika s proteinurijom, primjena losartankalija značajno smanjuje proteinuriju, frakcijsku ekskreciju albumina i IgG. Losartan održava brzinu glomerularne filtracije te smanjuje filtracijsku frakciju. Općenito losartan dovodi do smanjenja koncentracije mokraćne kiseline u serumu (obično <0,4 mg/dl) koje je bilo trajno pri kroničnoj terapiji.

Losartan nema učinka na autonomne reflekse te nema trajnog učinka na noradrenalin u plazmi.

U bolesnika sa zatajenjem lijeve klijetke, doze od 25 i 50 mg losartana dovele su redom do pozitivnog hemodinamskog i neurohormonalnog učinka karakteriziranog porastom srčanog indeksa i smanjenjem tlaka u plućnim kapilarama, sistemskog vaskularnog otpora, srednjeg sistoličkog arterijskog tlaka i frekvencije srca te do smanjenja cirkulirajuće razine aldosterona i norepinefrina. Pojava hipotenzije u ovih bolesnika sa zatajenjem srca ovisila je o dozi.

### Ispitivanja hipertenzije

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, primjena losartana jednom dnevno u bolesnika s blagom do umjerenom esencijalnom hipertenzijom dovela je do statistički značajnog smanjenja sistoličkog i

dijastoličkog krvnog tlaka. Mjerenja krvnog tlaka 24 sata nakon doze u odnosu na 5-6 sati nakon doze pokazala su smanjenje krvnog tlaka kroz 24 sata; prirodni diurnalni ritam bio je održan. Smanjenje krvnog tlaka na kraju intervala među dozama bilo je 70-80% onog izmjerenog 5-6 sati nakon doze.

Prekid terapije losartanom u hipertenzivnih bolesnika nije doveo do naglog porasta krvnog tlaka (povratni učinak). Usprkos značajnom smanjenju krvnog tlaka, losartan nije imao klinički značajnih učinaka na srčanu frekvenciju.

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

#### Ispitivanje LIFE

Ispitivanje LIFE (engl. *Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension, LIFE*) bilo je randomizirano, trostruko slijepo, aktivno kontrolirano ispitivanje u koje je bilo uključeno 9193 bolesnika s hipertenzijom u dobi od 55 do 80 godina, s elektrokardiografski dokumentiranom hipertrofijom lijeve klijetke. Bolesnici su bili randomizirani da primaju losartan od 50 mg jednom dnevno ili atenolol od 50 mg jednom dnevno. Ako nije postignut ciljani krvni tlak (<140/90 mmHg), prvo se dodavao hidroklorotiazid (12,5 mg), a onda se po potrebi povećavala doza losartana ili atenolola na 100 mg jedanput dnevno. Drugi antihipertenzivi, uz iznimku ACE inhibitora, antagonisti angiotenzina II ili beta blokatori dodavali su se po potrebi kako bi se postigao ciljani arterijski tlak.

Prosječno trajanje praćenja bilo je 4,8 godina.

Primarni ishod ispitivanja bio je kompozitni kardiovaskularni morbiditet i mortalitet izraženi smanjenjem zajedničke incidencije kardiovaskularne smrti, moždanog udara i infarkta miokarda. Krvni tlak bio je značajno snižen na sličnu razinu u obje skupine. Liječenje losartanom dovelo je do smanjenja rizika od 13,0% ( $p=0,021$ , 95% interval pouzdanosti od 0,77-0,98) u usporedbi s atenololom u bolesnika koji su postigli primarni praćeni klinički ishod. Ovo je bilo najviše zahvaljujući smanjenju incidencije inzulta. Liječenje losartanom smanjilo je rizik od moždanog udara za 25% u usporedbi s atenololom ( $p=0,001$ , 95% interval pouzdanosti od 0,63-0,89). Učestalosti kardiovaskularne smrti i infarkta miokarda nisu se značajno razlikovale među terapijskim skupinama.

#### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog 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 hiperkalijemije, 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 (hiperkalijemija, hipotenzija i bubrežna

disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

### Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Mehanizam antihipertenzivnog učinka tiazidnih diuretika nije potpuno poznat. Tiazidi utječu na mehanizme reapsorpcije elektrolita u renalnim tubulima, izravno povećavajući izlučivanje natrija i klorida u otprilike istim količinama. Diuretski učinak hidroklorotiazida smanjuje volumen plazme, povećava aktivnost renina u plazmi i izlučivanje aldosterona, s posljedičnim povećanim gubitkom kalija i bikarbonata urinom te snižavanjem kalija u serumu. Veza renina i aldosterona posredovana je putem angiotenzina II te stoga istodobna primjena antagonista receptora za angiotenzin II nastoji smanjiti gubitak kalija povezan s tiazidnim diureticima.

Nakon oralne doze, diureza počinje unutar 2 sata, najveća je nakon 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 HCTZ-a 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 oralne primjene, losartan se dobro apsorbira i podliježe metabolizmu prvog prolaza, pri čemu se stvaraju aktivni metabolit karboksilne kiseline i drugi inaktivni metaboliti. Sistemska bioraspoloživost tableta losartana je oko 33%. Losartan postiže prosječnu vršnu koncentraciju u roku od 1 sata, a njegov aktivni metabolit u roku od 3-4 sata. Kad je lijek primijenjen uz standardni obrok nije bilo klinički značajnog učinka na profil koncentracije losartana u plazmi.

### Distribucija

#### *Losartan*

I losartan i njegov aktivni metabolit su  $\geq 99\%$  vezani za proteine plazme, prvenstveno albumin. Volumen raspodjele losartana je 34 litre. Ispitivanja na štakorima upućuju da losartan slabo prolazi kroz krvno-moždanu barijeru, ako je uopće prolazi.

#### *Hidroklorotiazid*

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

### Biotransformacija

#### *Losartan*

Oko 14% intravenski ili oralno primijenjene doze losartana pretvara se u njegov aktivni metabolit. Nakon oralne ili intravenske primjene  $^{14}\text{C}$ -obilježenog losartankalija, radioaktivnost cirkulirajuće plazme primarno se pripisuje losartanu i njegovom aktivnom metabolitu. Minimalna pretvorba

losartana u njegov aktivni metabolit primijećena je u oko jedan posto ispitanih pojedinaca.

Osim aktivnog metabolita, stvaraju se i inaktivni metaboliti, uključujući dva glavna metabolita koji se stvaraju hidrosilacijom butilnog postraničnog lanca te minorni metabolit, N-2 tetrazol glukuronid.

### Eliminacija

#### *Losartan*

Klirens losartana i njegovog aktivnog metabolita iz plazme je redom 600 ml/min te 50 ml/min. Klirens losartana i njegovog aktivnog metabolita bubrezima je redom 74 ml/min te 26 ml/min. Kada se losartan primijeni oralno, oko 4% doze izlučuje se nepromijenjeno urinom, dok se oko 6% doze izlučuje u obliku aktivnog metabolita u urinu. Farmakokinetika losartana i njegovog aktivnog metabolita je linearna za oralni losartankalij u dozama do 200 mg.

Nakon oralne primjene, koncentracije losartana i njegovog aktivnog metabolita u plazmi opadaju polieksponencijalno s terminalnim poluživotom od oko 2 sata za losartan te 6-9 sati za metabolit. Pri dozi od 100 mg jednom dnevno, niti losartan niti njegov aktivni metabolit ne akumuliraju se značajno u plazmi.

Eliminaciji losartana i njegovih metabolita pridonose i izlučivanje putem žuči i urina. Nakon oralne doze <sup>14</sup>C-obilježenog losartana u ljudi, oko 35% radioaktivnosti nađe se u urinu, a 58% u stolici.

#### *Hidroklorotiazid*

Hidroklorotiazid se ne metabolizira, ali se brzo odstranjuje bubrezima. Kada su koncentracije u plazmi praćene kroz najmanje 24 sata, primijećeno je da poluživot u plazmi varira između 5,6 i 14,8 sati. Najmanje 61% oralne doze odstranjuje se nepromijenjeno unutar 24 sata.

### Karakteristike u bolesnika

#### *Losartan-hidroklorotiazid*

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

#### *Losartan*

Nakon oralne primjene u bolesnika s blagom do umjerenom alkoholnom cirozom jetre, koncentracije losartana i njegovog aktivnog metabolita u plazmi bile su redom 5 i 1,7 puta veće od izmjerenih u mlađih muških dobrovoljaca.

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 puta višom izloženosti u japanskih ispitanika nego u ne-japanskih ispitanika. Nije poznata klinička značajnost ovih rezultata.

Niti losartan ni njegov aktivni metabolit ne mogu se odstraniti hemodijalizom.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Preklinički podaci iz studija opće farmakologije i genotoksičnosti nisu ukazali na poseban rizik za ljude. Toksični potencijal kombinacije losartan/hidroklorotiazid ocijenjen je u studijama kronične toksičnosti u trajanju do šest mjeseci koje su provedene na štakorima i psima nakon oralne primjene, a uočene promjene u ovim studijama provedenim s tom kombinacijom uglavnom su bile izazvane losartanskom komponentom. Primjena kombinacije losartan/hidroklorotiazid izazvala je promjene crvene krvne slike (smanjenje broja eritrocita, koncentracije hemoglobina i hematokrita), povišenja koncentracije ureje u serumu, smanjenje težine srca (bez histološke korelacije) te gastrointestinalnih promjena (lezija sluznice, ulceracije, erozija, krvarenja).



Nije bilo dokaza teratogenosti u štakora i kunića u kojih je primjenjivana kombinacija losartan/hidroklorotiazid. Fetalna toksičnost u štakora, dokazana blagim povećanjem broja prekobrojnih rebara u F<sub>1</sub> generaciji, primijećena je u ženki tretiranih prije i tijekom gestacije. Kao što je primijećeno i u studiji provedenim sa samim losartanom, neželjeni učinci na fetus i novorođenče, uključujući renalnu toksičnost i smrt fetusa, dogodili su se kada su gravidne ženke štakora tretirane kombinacijom losartan/hidroklorotiazid tijekom kasne gestacije i/ili laktacije.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

*Jezgra:*

Škrob, prethodno geliran  
Celuloza, mikrokristalična  
Laktoza hidrat  
Magnezijev stearat

*Film ovojnica:*

Hipromeloza  
Makrogol 4000  
Titanijev dioksid (E171)  
Talk

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

5 godina

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Blister (PVC/PVDC//Al): 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 i 98 filmom obloženih tableta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

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

HR-H-689289260

<b>H A L M E D</b>
08 - 09 - 2023
<b>ODOBRENO</b>

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 25.04.2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20.09.2017.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

08. rujna 2023.

<b>H A L M E D</b>
<b>08 - 09 - 2023</b>
<b>ODOBRENO</b>