

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Lorista H 50 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg losartankalija, što odgovara 45,76 mg losartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 59,98 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Tablete su žute, ovalne, lagano obostrano izbočene, filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani, dimenzija 6 mm x 12 mm (ovalni oblik), debljine 3,8 mm - 4,7 mm.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Hipertenzija

Losartan s hidroklorotiazidom (HCTZ) nije prikladan za inicijalno liječenje, nego se koristi u bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran losartankalijem ili hidroklorotiazidom u monoterapiji.

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

Kada je to klinički primjereno, može se razmotriti izravna promjena monoterapije u fiksnu kombinaciju u bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran.

Uobičajena doza održavanja Loriste H je jedna tableta Loriste H 50 mg/12,5 mg (losartan 50 mg/hidroklorotiazid 12,5 mg) jednom dnevno. U bolesnika u kojih se ne postigne odgovarajući odgovor na Loristu H 50 mg/12,5 mg, doza se može povisiti na jednu tabletu Loriste H 100 mg/25 mg (losartan 100 mg/hidroklorotiazid 25 mg) jednom dnevno. Maksimalna doza je jedna tableta Loriste H 100 mg/25 mg jednom dnevno. Općenito se antihipertenzivni učinak postiže unutar tri do četiri tjedna

H A L M E D
08 - 09 - 2023
ODOBRENO

od započinjanja terapije. Lorista H 100 mg/12,5 mg (losartan 100 mg/hidroklorotiazid 12,5 mg) dostupna je onim bolesnicima titriranim na 100 mg losartana kojima je potrebna dodatna kontrola krvnog tlaka.

Primjena u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega i bolesnika 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 ne smiju se primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (tj. klirensom kreatinina <30 ml/min) (vidjeti dio 4.3.).

Primjena u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre

Lorista H kontraindicirana je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3.).

Primjena u bolesnika sa smanjenim intravaskularnim volumenom

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

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 tablete losartan/HCTZ ne smiju primjenjivati u djece i adolescenata.

Način primjene

Lorista H se može uzimati s drugim antihipertenzivnim lijekovima (vidjeti dijelove 4.3., 4.4., 4.5. i 5.1.).

Loristu H treba progutati uz čašu vode.

Lorista H 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.
- Hipokalijemija ili hiperkalcemija rezistentne na terapiju.
- Teško oštećenje 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 Lorista H 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

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

Hipotenzija i manjak intravaskularnog volumena

U bolesnika s manjkom volumena i/ili natrija zbog jake diuretske terapije, smanjenog unosa soli, proljeva ili povraćanja, može doći do simptomatske hipotenzije, osobito nakon prve doze. Takva stanja treba korigirati prije primjene Loriste H (vidjeti dijelove 4.2. i 4.3.).

Poremećaji ravnoteže elektrolita

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, sa ili bez dijabetesa, česti su poremećaji elektrolita te ih treba korigirati. Stoga treba pomno nadzirati koncentraciju kalija u plazmi kao i vrijednosti klirensa kreatinina; posebno pažljivo treba pratiti bolesnike sa zatajenjem srca i klirensom kreatinina između 30 i 50 ml/min.

Istodobna primjena losartana/hidroklorotiazida i diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija te zamjena za sol koje sadrže kalij ili drugih lijekova koji mogu povisiti razinu kalija u serumu (npr. lijekovi koji sadrže trimetoprim) se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.).

Oštećenje funkcije jetre

Na temelju farmakokinetičkih podataka koji ukazuju na 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 Loriste H 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 funkcije bubrega mogu biti reverzibilne nakon prekida terapije. Losartan treba oprezno koristiti u bolesnika s obostranom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije solitarnog bubrega.

Presadivanje bubrega

Nema iskustva u bolesnika u kojih je nedavno presađen bubreg.

Primarni hiperaldosteronizam

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito neće reagirati na liječenje antihipertenzivima koji djeluju putem inhibicije sustava renin-angiotenzin. Stoga se upotreba losartan/HCTZ tableta ne preporučuje.

Koronarna bolest srca i cerebrovaskularna bolest

Kao i kod drugih antihipertenzivnih lijekova, prekomjerno 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 oštećenja bubrega, 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, indiciran je poseban oprez u bolesnika s aortalnom ili mitralnom stenozom ili opstruktivnom 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 osoba crne rase nego u ostalih, što bi se moglo pripisati višoj prevalenciji stanja s niskim reninom u osoba crne rase koji imaju hipertenziju.

Trudnoća

Antagoniste angiotenzin II receptora ne treba uvoditi tijekom trudnoće. Ako se nastavak liječenja antagonistima angiotenzin II receptora ne smatra neophodnim, bolesnicama koje planiraju trudnoću treba uvesti alternativno antihipertenzivno liječenje koje ima utvrđen sigurnosni profil za primjenu tijekom trudnoće. Nakon što je dijagnosticirana trudnoća, liječenje antagonistima angiotenzin II receptora treba odmah prekinuti te, ako se smatra potrebnim, uvesti alternativnu terapiju (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, 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 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/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. deplecije volumena, hiponatrijemije, hipokloremijske alkaloze, hipomagnezemije ili hipokalijemije do kojih može doći tijekom interkurentnog proljeva ili povraćanja. U takvih bolesnika nužno je periodički određivati elektrolite u serumu u odgovarajućim intervalima. 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.). Latentni dijabetes može se manifestirati tijekom terapije tiazidima.

Tiazidi mogu smanjiti ekskreciju kalcija urinom te uzrokovati intermitentna i blaga povišenja kalcija u serumu. Izražena hiperkalcemija može biti dokaz prikrivenog hiperparatireoidizma.

Davanje tiazida treba obustaviti prije izvođenja testova paratireoidne funkcije.

Povišene razine kolesterola i triglicerida mogu biti povezane s liječenjem tiazidskim 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 oprezno koristiti 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 oštrote 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. spironolaktona, 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 angiotenzin II receptora.

Kada se antagonisti angiotenzin II receptora primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim

lijekovima (NSAIL; tj. selektivnim inhibitorima COX-2, acetilsalicilatnom kiselinom u protuupalnim dozama) i neselektivnim NSAIL, može doći do smanjenja antihipertenzivnog učinka. Istodobna primjena antagonista angiotenzin II receptora ili diuretika i NSAIL-a može dovesti do povećanog rizika za pogoršanje funkcije bubrega, uključujući mogućnost akutnog zatajenja bubrega 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 te treba razmotriti praćenje funkcije bubrega nakon uvođenja istodobne 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 angiotenzin II receptora može dovesti do daljnjeg pogoršanja funkcije bubrega. Ovaj učinak je obično reverzibilan.

Druge tvari koje dovode do hipotenzije poput tricikličkih antidepresiva, antipsihotika, baklofena, amifostina: istodobna primjena tih lijekova koji imaju za osnovni učinak ili nuspojavu snižavanje krvnog tlaka, može povećati rizik od hipotenzije.

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.).

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 mogućim 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 smanjuje njegovu apsorpciju iz gastrointestinalnog trakta za 85% odnosno 43%.

Kortikosteroidi, ACTH

Pojačani gubitak elektrolita, osobito hipokalijemija.

Vazokonstriktori (npr. adrenalin)

Moguć je smanjeni odgovor na vazokonstriktore, ali ne u tolikoj mjeri značajan da bi se trebali prestati uzimati.

Relaksansi skeletnih mišića, nedepolarizirajući (npr. tubokurarin)

Moguć je pojačani odgovor na mišićni relaksans.

Litij

Diuretici smanjuju bubrežni klirens litija te 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 povišiti 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. ciklofosamid, metotreksat)

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje citotoksičnih lijekova putem bubrega te 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 hipomagnezemija uzrokovane tiazidima mogu pogodovati nastanku srčanih aritmija uzrokovanih digitalisom.

Lijekovi na koje utječe poremećaj kalija u serumu

Kada se losartan/hidroklorotiazid primjenjuju s lijekovima na koje utječu poremećaji kalija u serumu (npr. glikozidi digitalisa i antiaritmici) te niže navedenim lijekovima (uključujući neke antiaritmike) koji uzrokuju *torsades de pointes* (ventrikularnu tahikardiju), s obzirom da je hipokalijemija predisponirajući čimbenik za *torsades de pointes* (ventrikularnu tahikardiju), preporučuje se periodičko praćenje kalija u serumu te EKG:

- 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 povišiti 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 testovima 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 zatajenja bubrega, 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 poremećaje ravnoteže elektrolita, posebice hipokalijemiju.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Antagonisti receptora za angiotenzin II:

Primjena antagonista angiotenzin II receptora ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4.). Primjena antagonista angiotenzin II receptora kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Epidemiološki podaci nisu donijeli konačne dokaze u pogledu rizika teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće; međutim ne može se isključiti mali porast rizika. Dok ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku povezanom s inhibitorima receptora za angiotenzin II, sličan rizik može postojati za ovu skupinu lijekova. Ako se nastavak liječenja inhibitorom receptora za angiotenzin II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja se pokazala sigurnom za primjenu u trudnoći. Kada se postavi dijagnoza trudnoće, terapiju inhibitorom receptora za angiotenzin II treba smjesta prekinuti te, ako je potrebno, uvesti alternativnu terapiju.

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 e) te neonatalne toksičnosti (zatajenja bubrega, hipotenzije, hiperkalemije) (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 čije su majke primale 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. Studije na životinjama nisu dovoljne.

Hidroklorotiazid prolazi kroz posteljicu. Na temelju farmakološkog mehanizma djelovanja hidroklorotiazida njegova primjena tijekom drugog i trećeg tromjesečja mogla bi kompromitirati fetoplacentalnu prokrvljenost te dovesti do fetalnih i neonatalnih učinaka poput žutice, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.

Hidroklorotiazid ne treba koristiti za edem u trudnoći, hipertenziju u trudnoći ili preeklampsiju zbog rizika od smanjenog volumena plazme i prokrvljenosti posteljice, bez djelotvornog učinka na tijek bolesti.

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

Dojenje

Antagonisti receptora za angiotenzin II

Nema podataka o primjeni Loriste H tijekom dojenja. Primjena Loriste H tijekom dojenja se ne

preporučuje. Treba preferirati alternativne oblike liječenja s bolje utvrđenim sigurnosnim profilom tijekom dojenja, osobito tijekom dojenja novorođenčeta ili prijevremeno rođenog dojenčeta.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se u maloj količini izlučuje u mlijeko užena. Tiazidi u visokim dozama koje uzrokuju jaku diurezu mogu inhibirati proizvodnju mlijeka. Ne preporučuje se primjena tableta losartan/HCTZ tijekom dojenja. Ako se tablete losartan/HCTZ koriste tijekom dojenja, treba primijeniti što manju 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 upravljanja vozilima ili rada sa strojevima mora se imati na umu da se tijekom antihipertenzivne terapije povremeno mogu javiti omaglica ili pospanost, osobito na početku liječenja ili prilikom povećanja doze.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su u nastavku klasificirane prema odgovarajućim organskim sustavima i učestalosti prema sljedećim pravilima:

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- 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 ovom tvari 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 pojedinim komponentama te mogu biti potencijalne nuspojave Loriste H 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

H A L M E D
08 - 09 - 2023
ODOBRENO

Klasifikacija organskog sustava	Nuspojava	Učestalost
Srčani poremećaji	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sternalgija, angina pektoris, 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	astenija, 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

Klasifikacija organskog sustava	Nuspojava	Učestalost
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 sredoprsta	kašalj, infekcija gornjeg dišnog sustava, začepjenost 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
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
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica) ¹	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	cefalalgija	često
Poremećaji oka	prolazno zamućenje vida, ksantopsija	manje često
	efuzija žilnice, akutna miopija, sekundarni glaukom zatvorenog kuta	nepoznato
Krvožilni poremećaji	nekrotizirajući angiitis (vaskulitis, kožni vaskulitis)	manje često
Poremećaji dišnog sustava,	respiratorni distres uključujući	manje često

Klasifikacija organskog sustava	Nuspojava	Učestalost
prsišta i sredoprsja	pneumonitis i plućni edem	
	akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4.)	vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	sialoadenitis, grčevi, nadraženost 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

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 tabletama Loriste H. Liječenje je simptomatsko i suportivno. Liječenje Loristom H treba prekinuti, a bolesnika pažljivo pratiti. Predložene mjere uključuju izazivanje povraćanja ako je ingestija bila nedavno, te korekcija dehidracije, poremećaja ravnoteže elektrolita, hepatalne kome i hipotenzije prema utvrđenim procedurama.

Losartan

Dostupni su ograničeni podaci o predoziranju u ljudi. Najvjerojatnija manifestacija predoziranja bila bi hipotenzija i tahikardija; bradikardija bi mogla nastati zbog parasimpatičke (vagusne) stimulacije. Ako dođe do simptomatske 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, hipokalemija može pojačati srčane aritmije.

Stupanj do kojeg se hidroklorotiazid može ukloniti hemodijalizom nije ustanovljen.

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 Loriste H 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 plazmatsku aktivnost renina, sekreciju aldosterona, snižava kalij u serumu, te povećava razinu angiotenzina II. Primjena losartana blokira sve fiziološki bitne učinke angiotenzina II te bi kroz inhibiciju aldosterona mogla ublažavati gubitak kalija povezan s diuretikom.

Pokazalo se da losartan ima blagi i prolazni urikozurički učinak. Za hidroklorotiazid se pokazalo da uzrokuje umjereno povećanje mokraćne kiseline; kombinacija losartana i hidroklorotiazida ublažava hiperuricemiju uzrokovanu diuretikom.

Antihipertenzivni učinak Loriste H traje kroz 24 sata. U kliničkim ispitivanjima koja su trajala barem jednu godinu, antihipertenzivni učinak bio je održan kontinuiranom terapijom. Usprkos značajnom snižavanju krvnog tlaka, primjena Loriste H 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.

Lorista H 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 angiotenzin II receptora (tipa AT₁). Angiotenzin II, potentan vazokonstriktor, primarni je aktivni hormon renin-angiotenzinskog sustava te važna odrednica u patofiziologiji hipertenzije. Angiotenzin II se veže na AT₁ 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 AT₁ 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 ili 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 prekid negativne povratne sprege angiotenzina II na sekreciju renina dovodi do povećane aktivnosti renina u plazmi (PRA). Porast aktivnosti renina u plazmi (PRA) dovodi do porasta angiotenzina II u plazmi. Usprkos ovim porastima, antihipertenzivni učinak i supresija koncentracije aldosterona u plazmi su održani, što upućuje na učinkovitu blokadu angiotenzin II receptora. Po prekidu terapije losartanom, aktivnost renina u plazmi (PRA) i vrijednosti angiotenzina II vraćaju se na polazne vrijednosti unutar 3 dana.

Losartan i njegov glavni aktivni metabolit imaju puno veći afinitet za AT₁ nego za AT₂ 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 spontanijh 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 odgođenog 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 očuvan. Smanjenje krvnog tlaka na kraju intervala među dozama bilo je 70-80% od učinka opaženog 5-6 sati nakon doziranja.

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

Losartan je jednako učinkovit u muškaraca i žena, te u mlađih (ispod 65 godina) i starijih hipertenzivnih bolesnika.

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 mmHg), 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 ciljni arterijski tlak.

Prosječno trajanje praćenja bilo je 4,8 godina.

Primarni ishod bio je kombinacija kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta mjenenog pomoću smanjenja kombinirane 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 kompozitni ishod. Ovo je bilo najviše zahvaljujući smanjenju incidencije moždanog udara. 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). Stope 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 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 učinka tiazidskih 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 mokraćom 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 tiazidskim 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 (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu (~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

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

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid prolazi placentalnu, 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}C -obilježenog losartankalija, radioaktivnost cirkulirajuće plazme primarno se pripisuje losartanu i njegovim aktivnim metabolitima. 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. Pri oralnoj primjeni losartana, 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 poluvremenom 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 nakupljaju se značajno u plazmi.

Eliminaciji losartana i njegovih metabolita pridonose i izlučivanje putem žuči i putem urina. Nakon oralne doze ^{14}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 poluvrijeme 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 hipertoničara ne razlikuju se značajno od onih u mladim hipertoničara.

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 mladih 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% 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

Neklinički 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 dovodi do snižavanja parametara vezanih za crvene krvne stanice (eritrocite, hemoglobin, hematokrit), 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 rebra u F₁ generaciji, primijećena je u ženki tretiranih prije i tijekom gestacije. Kao što je primijećeno i u studiji provedenoj 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
boja kinolin žuta (E104)
talk
titanijev dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Al/PVC/PVDC prozirni blister, u kutiji.

Veličina pakiranja: 28 filmom obloženih tableta.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

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-268976658

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11.07.2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20.03.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

08. rujna 2023.

H A L M E D
08 - 09 - 2023
ODOBRENO