

Sažetak opisa svojstva lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Lorista HD 100 mg/25 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg losartankalija, što odgovara 91,52 mg losartana i 25 mg hidroklorotiazida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 119,95 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Tablete su žute, ovalne, blago obostrano izbočene, filmom obložene tablete, dimenzija 8 mm x 15 mm, debljine 5,1 mm – 6,1 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lorista HD 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).

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 fiksne kombinacije losartana/hidroklorotiazida je jedna tableta losartana 50 mg/hidroklorotiazida 12,5 mg jednom dnevno.

U bolesnika u kojih se ne postigne odgovarajući odgovor uz losartan 50 mg/hidroklorotiazid 12,5 mg, doza se može povisiti na jednu tabletu Loriste HD 100 mg/25 mg (losartan 100 mg/hidroklorotiazid 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.

Losartan 100 mg/hidroklorotiazid 12,5 mg dostupan 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 preporučaju 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 oštećenjem jetre

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

Primjena u bolesnika sa smanjenjem intravaskularnog volumena

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

Loristu HD treba progutati uz čašu vode.

Lorista HD 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 bilijarna opstrukcija.
- Refraktorna hiponatrijemija.
- Simptomatska hiperuricemija/giht.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.).
- Teško oštećenje bubrega (tj. klirens kreatinina <30 ml/min).
- Anurija.
- Istodobna primjena Lorista HD 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, pogotovo nakon prve doze. Takva stanja treba korigirati prije primjene Loriste HD (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 HD tablete treba koristiti s oprezom u bolesnika s anamnezom blagog do umjerenog oštećenja jetre. Nema terapijskog iskustva s losartanom u bolesnika s teškim oštećenjem jetre. Stoga je kontraindicirana primjena Loriste HD u bolesnika s teškim oštećenjem 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 s nedavnim presađivanjem bubrega.

Primarni hiperaldosteronizam

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito neće reagirati na liječenje antihipertenzivima koji djeluju putem inhibicije sustava renin-angiotenzin. Stoga se primjena 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, potreban 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 pripadnika ostalih rasa, što bi se moglo pripisati višoj prevalenciji stanja s 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 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.). Latentna šećerna bolest može se manifestirati tijekom terapije tiazidima. Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcija mokraćom te uzrokovati intermitentna i blaga povišenja kalcija u serumu. Izražena hiperkalcemija može biti dokaz prikrivenog hiperparatiroidizma.

Davanje tiazida treba obustaviti prije izvođenja testova paratiroidne funkcije.

Povišene razine kolesterola i triglicerida mogu biti povezane 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 bolesti jetre jer mogu dovesti do intrahepatalne kolestaze i zbog toga što male promjene u ravnoteži tekućine i elektrolita mogu izazvati hepatalnu komu.

Lorista HD 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

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

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 HD 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 oštine 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 bronhalne 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 upotrebi 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 ukoliko se soli litija primjenjuju istodobno s antagonistima angiotenzin II receptora.

Kada se antagonisti angiotenzin II receptora primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (tj. selektivnim inhibitorima COX-2, acetilsalicilnom kiselinom u protuupalnim dozama) i neselektivnim NSAID, može doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka. Istodobna primjena antagonista angiotenzin II receptora ili diuretika i NSAID 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 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 upotreba 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 upotreba ovih 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 laktatne 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, pogotovo 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 upotreba.

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

Može biti potrebna prilagodba doze urikozurika jer hidroklorotiazid može povisiti 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 hipomagnezija uzrokovane tiazidima mogu pogodovati nastanku srčanih aritmija uzrokovanih digitalisom.

Lijekovi na koje utječe poremećaj kalija u serumu

Kada se losartan/hidroklorotiazid primjenjuje 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* (ventrikulsku tahikardiju), s obzirom da je hipokalijemija predisponirajući čimbenik za *torsades de pointes* (ventrikulsku 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 povisiti 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, stimulirajući laksativi ili glicirizin (nalazi se u sladiću)

Hidroklorotiazid može pojačati poremećaje ravnoteže elektrolita, posebice hipokalijemiju.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Antagonisti angiotenzin II receptora (AIIRA)

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 dokaz koji se odnosi na rizik teratogenosti nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nije uvjerljiv; međutim ne može se isključiti mali porast rizika. S obzirom da nema podataka iz kontroliranih epidemioloških ispitivanja o riziku povezanom s inhibitorima angiotenzin II receptora (AIIRA), sličan rizik može postojati za ovu skupinu lijekova. Osim u slučaju kada se nastavak liječenja inhibitorom angiotenzin II receptora smatra neophodnim, u liječenju bolesnica koje planiraju trudnoću treba primijeniti alternativno antihipertenzivno liječenje, koje ima utvrđen sigurnosni profil za primjenu tijekom trudnoće. Kada se postavi dijagnoza trudnoće, liječenje Loristom HD treba odmah prekinuti te, ukoliko je potrebno, uvesti alternativnu terapiju.

Poznato je da izloženost žena terapiji Loristom HD tijekom drugog i trećeg tromjesečja inducira fetotoksičnost (smanjena funkcija bubrega, oligohidramnion, usporavanje okoštavanja lubanje) te neonatalnu toksičnost (zatajenja bubrega, hipotenzije, hiperkalijemije) (vidjeti dio 5.3.).

Ukoliko je došlo do izloženosti Loristi HD od drugog tromjesečja trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrežne funkcije i lubanje.

Novorođenčad čije su majke primale Loristu HD treba pažljivo pratiti zbog hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Hidroklorotiazid

Iskustvo s upotrebom 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 upotreba 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 angiotenzin II receptora (AIIRA)

Budući da nisu dostupni podaci vezani uz primjenu lijeka Lorista HD tijekom dojenja, primjena Loriste HD tijekom dojenja se ne preporučuje. Poželjno je primijeniti zamjensko liječenje s bolje utvrđenim sigurnosnim profilom tijekom dojenja, osobito tijekom dojenja novorođenčeta ili prijevremeno rođenog dojenčeta.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko u ljudi u malim količinama. Tiazidi u visokim dozama pojačavajući diurezu mogu inhibirati stvaranje mlijeka. Primjena lijeka Lorista HD tijekom dojenja se ne preporučuje. Ako je lijek Lorista HD potrebno primijeniti tijekom dojenja, doze moraju biti najniže moguće.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedene studije o učinku na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Međutim, prilikom upravljanja vozilima ili rada na strojevima mora se imati na umu da se tijekom antihipertenzivne terapije mogu javiti omaglica ili pospanost, pogotovo na početku liječenja ili prilikom povećanja doze.

4.8. Nuspojave

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

U kliničkim ispitivanjima kalijeve soli losartana i hidroklorotiazida, nisu 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 placebo 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 HD 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 |
| Srčani poremećaji | hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sternalgija, angina pectoris, AV blok stupnja II, cerebrovaskularni događaj, infarkt miokarda, | manje često |

HALMED
08 - 09 - 2023
ODOBRENO

| Klasifikacija organskog sustava | Nuspojava | Učestalost |
|--|---|-------------|
| | palpitacije, aritmija (fibrilacije atriya, sinus bradikardija, tahikardija, ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija) | |
| 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, artralgiya, 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, | manje često |

| Klasifikacija organskog sustava | Nuspojava | Učestalost |
|---|---|--------------|
| | infekcija mokraćnog sustava | |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki | smanjeni libido, erektilna disfunkcija/impotencija | manje često |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja | 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, prsišta i sredoprsja | respiratorni distress uključujući pneumonitis i plućni edem | manje često |
| | akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4.) | vrlo rijetko |

| Klasifikacija organskog sustava | Nuspojava | Učestalost |
|--|--|-------------|
| Poremećaji probavnog sustava | sialoadenitis, grčevi, nadraženosť 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 djelatnika 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 HD. Liječenje je simptomatsko i suportivno. Liječenje Loristom HD 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, hipokalijemija 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 HD 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 HD 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 HD 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 HD 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 reninangiotenzin 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 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 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

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

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 hemodinamičkog 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% onog izmjenjenog 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

Ispitivanje LIFE (engl. *Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*) bilo je randomizirano, trostruko slijepo, aktivno kontrolirano ispitivanje na 9193 hipertenzivna bolesnika u dobi od 55 do 80 godina s hipertrofijom lijeve klijetke dokumentiranom na EKG-u. Bolesnici su bili randomizirani da primaju losartan od 50 mg jednom dnevno ili atenolol od 50 mg jednom dnevno. Ukoliko nije postignut ciljni krvni tlak ($<140/90$ mmHg), najprije je dodan hidroklorotiazid (12,5 mg) i ukoliko je bilo potrebno, doza losartana ili atenolola je povišena na 100 mg jednom dnevno. Drugi antihipertenzivi, uz iznimku ACE inhibitora, antagonista angiotenzina II ili beta blokatora, dodani su, ukoliko je bilo potrebno, kako bi se postigao ciljani krvni tlak.

Prosječno trajanje praćenja bilo je 4,8 godina.

Primarni ishod bio je kombinacija kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta mjenjenog 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 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 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 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 stvara aktivni metabolit u obliku karboksilne kiseline i drugih inaktivnih metabolita. Sistemska bioraspoloživost tableta losartana je oko 33%. Srednje vršne koncentracije losartana i njegovih

metabolita postižu se redom nakon 1 odnosno 3-4 sata. Kada 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 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 akumuliraju 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

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

mladih muških dobrovoljaca.

Farmakokinetička ispitivanja su pokazala da se površina ispod krivulje (AUC) losartana u zdravih muških ispitanika japanskog i ne-japanskog porijekla ne razlikuje. Međutim, čini se da se AUC metabolita karboksilne kiseline (E-3174) razlikuje između te dvije skupine, s otprilike 1,5 puta većom izloženošću u japanskih ispitanika nego u ne-japanskih ispitanika. Klinički značaj ovih rezultata nije poznat.

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 rebara 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

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

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVDC//Al prozirni blister, u kutiji.
Veličine pakiranja: 28, 30 i 60 filmom obloženih tableta.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-214287910

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 03.06.2009.
Datum posljednje obnove odobrenja: 30.09.2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

08. rujna 2023.

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