

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Losartic Plus 50 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 50 mg losartankalija i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: Svaka filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg laktoza hidrata. Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Losartic Plus su svijetlo ružičaste, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete promjera 11 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Losartic Plus je indiciran za liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih bolesnika čiji se krvni tlak ne može adekvatno kontrolirati s losartanom ili hidroklorotiazidom pojedinačno

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Hipertenzija

Losartan + hidroklorotiazid se ne koristi za inicijalno liječenje, ali se koristi kod bolesnika kod kojih krvni tlak nije adekvatno kontroliran s losartanom ili hidroklorotiazidom pojedinačno.

Preporučuje se titriranje doze pojedinačnih djelatnih tvari (losartana i hidroklorotiazida).

Kad je klinički primjereno, može se razmotriti izravna promjena s monoterapije na fiksnu kombinaciju kod bolesnika čiji krvni tlak nije adekvatno kontroliran.

Uobičajena doza održavanja je 1 tableta lijeka Losartic Plus (50 mg losartan + 12,5 mg hidroklorotiazid) jedanput na dan. Kod bolesnika koji ne reagiraju odgovarajuće na liječenje, doza se može povisiti na 2 tablete lijeka Losartic Plus (100 mg losartan + 25 mg hidroklorotiazid) jedanput na dan, što je ujedno i maksimalna dnevna doza. Općenito, antihipertenzivni učinak nastupa unutar tri do četiri tjedna nakon početka liječenja.

Dodatni podaci o posebnim skupinama bolesnika

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i bolesnika na hemodijalizi

Nije potrebno prilagođavanje početne doze u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-50 ml/min). Losartan/hidroklorotiazid tablete se ne preporučuju bolesnicima na hemodijalizi. Losartan/hidroklorotiazid tablete ne smiju se koristiti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3).

Primjena u bolesnika sa smanjenim intravaskularnim volumenom tekućine

Smanjeni intravaskularni volumen tekućine i/ili nedostatak natrija potrebno je korigirati prije početka liječenja losartanom/hidroklorotiazidom.

Primjena u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre

Losartan/hidroklorotiazid tablete su kontraindicirane u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.3).

Primjena u starijih osoba

Obično nije potrebna prilagodba doze kod starijih osoba.

Pedijatrijska populacija (<18 godina):

Nema iskustva u primjeni kod djece i adolescenata, stoga se losartan/hidroklorotiazid ne smije primjenjivati kod djece i adolescenata.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

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

Losartan/hidroklorotiazid tablete treba progutati s čašom vode.

Tablete se uzimaju neovisno o hrani.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na losartan, derivate sulfonamida (poput hidroklorotiazida) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- hipokalijemija ili hiperkalcijemija rezistentna na liječenje
- teško oštećenje funkcije jetre; kolestaza i opstrukcija bilijarnog trakta
- refrakтерна hiponatrijemija
- simptomatska hiperuricemija/giht
- 2. i 3. tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)
- teško oštećenje funkcije bubrega (tj., klirens kreatinina < 30 ml/min)
- anurija
- istodobna primjena lijeka Losartic Plus 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 (oticanje lica, usana, grla i/ili jezika) potrebno je pažljivo pratiti (vidjeti dio 4.8).

Hipotenzija i smanjenje intravaskularnog volumena

Simptomatska hipotenzija, naročito nakon primjene prve doze, može se javiti u bolesnika s deplecijom volumena i/ili natrija zbog jake diuretske terapije, dijete s ograničenim unosom soli, dijareje ili povraćanja. Takva stanja potrebno je korigirati prije primjene losartan/hidroklorotiazid tableta (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Poremećaji ravnoteže elektrolita

Neravnoteža elektrolita je česta pojava u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, sa ili bez dijabetesa, i treba pažljivo motriti na njezinu pojavu. Potrebno je pažljivo pratiti plazmatske koncentracije kalija i vrijednosti klirensa kreatinina, osobito je potrebno pažljivo pratiti bolesnike sa zatajenjem srca i klirensom kreatinina između 30 i 50 ml/min.

Istovremena primjena losartana/hidroklorotiazida i diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija ili nadomjestaka soli koji sadrže kalij se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje funkcije jetre

Prema farmakokinetičkim podacima, koncentracija losartana u plazmi značajno je viša u bolesnika s cirozom jetre, stoga se Losartic Plus mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre u anamnezi. Nema terapijskog iskustva o primjeni losartana kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Stoga je losartan/hidroklorotiazid kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

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.

Oštećenje funkcije bubrega

Kao posljedica inhibicije renin-angiotenzin-aldosteron sustava, zabilježene su promjene bubrežne funkcije uključujući i zatajenje bubrega (posebno u bolesnika čija je bubrežna funkcija ovisna o renin-angiotenzin-aldosteronskom sustavu, poput onih s teškom srčanom insuficijencijom i od ranije postojećim poremećajem funkcije bubrega).

Kao i s drugim lijekovima koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, također su prijavljena povećanja ureje u krvi i kreatinina u serumu kod bolesnika s obostranom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije solitarnog bubrega. Te promjene u bubrežnoj funkciji mogu biti reverzibilne nakon prekida liječenja. Losartan/hidroklorotiazid se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s obostranom stenozom bubrežnih arterija i kod bolesnika sa stenozom arterije solitarnog bubrega.

Transplantacija bubrega

Nema iskustva u bolesnika kojima je nedavno presađen bubreg.

Primarni hiperaldosteronizam

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom obično neće reagirati na liječenje antihipertenzivnim lijekovima koji inhibiraju renin-angiotenzinski sustav. Zbog toga se ne preporučuje primjena losartan/hidroklorotiazida.

Koronarna bolest srca i cerebrovaskularna bolest

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

Zatajenje srca

Kod bolesnika sa zatajenjem srca, bilo sa ili bez oštećenja funkcije bubrega, postoji rizik (kao i kod drugih lijekova koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav) od pojave teške arterijske hipotenzije i (često akutnog) oštećenja funkcije bubrega.

Stenoza aortalne i mitralne valvule, opstruktivna hipertrofička kardiomiopatija

Kao i kod drugih vazodilatatora, poseban oprez je potreban kod bolesnika koji boluju od aortalne ili mitralne stenoze ili opstruktivne hipertrofičke kardiomiopatije.

Etničke razlike

Kao što je primjećeno kod inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima, losartan i drugi antagonisti angiotenzina, manje su učinkoviti u snižavanju krvnog tlaka kod pripadnika crne rase nego kod ostalih. Razlog tome vjerojatno je veća prevalencija niskih razina renina kod hipertenzivnih bolesnika pripadnika crne rase.

Trudnoća

Antagoniste receptora angiotenzina II ne smije se uvoditi tijekom trudnoće. Osim ukoliko se nastavak liječenja antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću potrebno je prebaciti na zamjensku antihipertenzivnu terapiju čiji je sigurnosni profil uporabe u trudnoći utvrđen. Čim se utvrdi trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II mora se odmah prekinuti i, ako je prikladno, početi sa zamjenskom terapijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Hidroklorotiazid

Hipotenzija i poremećaj ravnoteže elektrolita/tjelesnih tekućina

Kao i pri liječenju ostalim antihipertenzivima, u nekih bolesnika se može javiti simptomatska hipotenzija. Potrebno je pratiti kliničke znakove neravnoteže tekućine ili elektrolita, npr. smanjeni volumen, hiponatrijemija, hipokloremička alkalozna, hipomagnezijemija ili hipokalijemija koji se mogu javiti tijekom proljeva ili povraćanja. U takvih bolesnika potrebno je periodički određivati razinu elektrolita u serumu u odgovarajućim intervalima. U edematoznih bolesnika može nastupiti dilucijska hiponatrijemija tijekom toplog vremena.

Metabolički i endokrini učinci

Tiazidi mogu narušiti toleranciju glukoze, stoga može biti potrebno prilagođavanje doze antidijabetika, uključujući inzulin (vidjeti dio 4.5). Tijekom liječenja tiazidima latentni dijabetes melitus može postati manifestni.

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcija mokraćom i prouzročiti povremeni blagi porast kalcija u serumu. Izrazita hiperkalcijemija može biti znak prikrivenog hiperparatiroidizma. Prije ispitivanja funkcije paratiroidnih žlijezda potrebno je prekinuti liječenje tiazidima.

Porast razine kolesterola i triglicerida može biti povezan s liječenjem tiazidima.

U nekih bolesnika tiazidi mogu izazvati hiperuricemiju i/ili giht. S obzirom da losartan snižava vrijednosti mokraćne kiseline, u kombinaciji s hidroklorotiazidom ublažava hiperuricemiju induciranu diureticima.

Oštećenje funkcije jetre

Tiazidi se moraju upotrebljavati s oprezom kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom ili progresivnom bolešću jetre zbog mogućnosti nastanka intrahepatičke kolestaze te s obzirom da male promjene u ravnoteži tekućine i elektrolita mogu pospješiti nastajanje hepaticke kome.

Losartan/hidroklorotiazid je kontraindiciran kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

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 akutni početak smanjene oštine vida ili bol u oku i obično se javljaju u roku od nekoliko sati do tjedana nakon početka primjene lijeka. Akutni glaukom zatvorenog kuta koji se ne liječi može prouzročiti trajan gubitak vida. Primarno liječenje je prekid primjene lijeka što je brže moguće. Potrebno je razmotriti hitno medicinsko ili kirurško liječenje, u slučaju da se očni tlak i dalje ne može

kontrolirati. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati alergiju na sulfonamide ili penicilin u povijesti bolesti.

Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distres 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 Losartic Plus i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

Ostalo

U bolesnika liječenih tiazidima, s ili bez alergije ili bronhalne astme u anamnezi, mogu se javiti reakcije preosjetljivosti. Za vrijeme liječenja tiazidima bilo je izvješća o pogoršanju ili aktivaciji sistemskog eritemskog lupusa.

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).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

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 (vidjeti dio 6.1).

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Losartan

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

Kao i kod drugih lijekova koji blokatoraju angiotenzin II ili njegove učinke, istodobna primjena diuretika koji štede kalij (npr. amilorid, triamteren, spironolakton), nadomjestaka kalija ili zamjenskih soli koje sadrže kalij, može dovesti do porasta kalija u serumu. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena.

Kao i kod drugih lijekova koji utječu na izlučivanje natrija, izlučivanje litija može biti smanjeno. Stoga je potrebno pažljivo pratiti razine litija u serumu ukoliko se soli litija primjenjuju istodobno s antagonistima receptora angiotenzina II.

Kad se antagonisti angiotenzina II istodobno primjenjuju s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (non-steroidal anti-inflammatory drug – NSAID) kao npr. acetilsalicilatnom kiselinom u protuupalnim dozama, selektivnim inhibitorima COX-2 i neselektivnim NSAID, može se javiti smanjeni antihipertenzivni učinak. Istodobna primjena antagonista angiotenzina II ili diuretika s NSAID može dovesti do povećanog

rizika od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući akutno bubrežno zatajenje, povećane koncentracije kalija u serumu, osobito kod bolesnika s već postojećom oslabljenom funkcijom bubrega. Stoga se navedena kombinacija mora primjenjivati s oprezom, osobito kod starijih osoba. Bolesnici trebaju biti adekvatno hidrirani, te se treba redovito pratiti bubrežna funkcija od samog početka kombinirane terapije.

Kod nekih bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega koji se liječe NSAID, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, istovremena primjena antagonista angiotenzin II receptora može rezultirati daljnjim pogoršanjem bubrežne funkcije. Taj je učinak obično reverzibilan.

Druge tvari koje izazivaju hipotenziju poput tricikličkih antidepresiva, antipsihotika, baklofena, amifostina: istovremena primjena 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, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Hidroklorotiazid

Slijedeći lijekovi mogu izazvati interakcije s tiazidskim diureticima ako se istovremeno uzimaju:

Alkohol, barbiturati, narkotici ili antidepresivi

Mogu potencirati ortostatsku hipotenziju.

Antidijabetički lijekovi (oralni lijekovi i inzulin)

Liječenje tiazidom može utjecati na toleranciju glukoze. Može biti potrebno prilagođavanje doze antidijabetika. Metformin se mora upotrijebiti s oprezom zbog rizika od laktične acidoze koja može biti posljedica bubrežnog zatajenja, a koje može biti povezano s uporabom hidroklorotiazida.

Ostali antihipertenzivni lijekovi

Aditivni učinak.

Smole kolestiramina i kolestipola

U prisutnosti anionskih izmjenjivača oslabljena je apsorpcija hidroklorotiazida. Pojedinačne doze kolestiramina ili kolestipola vežu hidroklorotiazid i smanjuju njegovu apsorpciju iz probavnog sustava za do 85% odnosno 43%.

Kortikosteroidi, ACTH

Izražen manjak elektrolita, osobito hipokalijemija.

Kateholamini (npr. adrenalin)

Mogući smanjeni odgovor na kateholamine, ali ne toliki da bi se trebali prestati uzimati.

Mišićni relaksansi, nedepolarizirajući (npr. tubokurarin)

Moguć je pojačan odgovor na mišićne relaksanse.

Litij

Diuretici snižavaju bubrežni klirens litija povećavajući na taj način rizik njegove toksičnosti, stoga se istodobna primjena ne preporučuje.

Lijekovi koji se koriste u liječenju gihta (probenecid, sulfipirazon i alopurinol)

Pošto hidroklorotiazid može povišiti razinu urične kiseline u serumu, može se javiti potreba za prilagodbom doze urikozurika. Može biti potrebno povećanje doze probenecida ili sulfipirazona. Istovremena primjena tiazida može povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

Antikolinergički lijekovi (atropin, biperiden)

Mogu povećati bioraspoloživost diuretika tiazidskog tipa smanjujući peristaltiku crijeva i smanjenjem brzine pražnjenja želuca.

Citotoksički lijekovi (ciklofosfamid, metotreksat)

Tiazidi mogu smanjiti bubrežno izlučivanje citotoksičkih lijekova i potencirati njihov mijelosupresijski 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 tijekom istodobne primjene hidroklorotiazida i metildope.

Ciklosporin

Istodobna primjena hidroklorotiazida i ciklosporina može povećati rizik od hiperuricemije i komplikacija povezanih s gihtom.

Glikozidi digitalisa

Hipokalijemija inducirana tiazidima ili hipomagnezijemija mogu pogodovati nastanku digitalis-induciranim srčanim aritmijama.

Lijekovi na koje utječe poremećaj serumskog kalija

Periodično praćenje serumskih koncentracija kalija i EKG se preporučuje kad se losartan/hidroklorotiazid primjenjuje s lijekovima na koje utječe poremećaj serumskog kalija (npr., glikozidi digitalisa i antiaritmici), te s lijekovima koji mogu inducirati „Torsade de pointes“ (ventrikularnu tahikardiju), uključujući i neke antiaritmike, s obzirom da je hipokalijemija predisponirajući čimbenik za „Torsade de pointes“ (ventrikularnu tahikardiju):

- Antiaritmici klase Ia (npr., kinidin, hidrokinidin, disopiramid).
- Antiaritmici klase III (npr., amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- Neki antipsihotici (npr., tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluperazin, ciamemazin, sulprid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimoqid, haloperidol, droperidol).
- Ostalo (npr., bepridil, cisaprid, difenamil, eritromicin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vinkamin IV).

Soli kalcija

Tiazidski diuretici mogu povećati serumske razine kalcija zbog smanjenog izlučivanja. Ako su preparati kalcija neophodni, potrebno je pratiti razine kalcija i po potrebi prilagoditi dozu.

Interakcije s laboratorijskim testovima

Zbog njihovih učinaka na metabolizam kalcija, tiazidi mogu interferirati s testovima funkcije paratireoidnih žlijezda (vidjeti dio 4.4).

Karbamazepin

Istodobna primjena s karbamazepinom povećava rizik od simptomatske hiponatrijemije. Potrebno je kliničko i biološko praćenje.

Kontrastna sredstva na bazi joda

U slučaju diuretski inducirane dehidracije postoji povećani rizik od akutnog bubrežnog zatajenja, posebice kod visokih doza kontrastnih sredstava na bazi joda. Bolesnike je potrebno rehidrirati prije primjene lijeka.

Amfotericin B (parenteralno), kortikosteroidi, ACTH, stimulacijski laksativi ili glicirizin (nađen u likviriciji)

Hidroklorotiazid može pojačati neravnotežu elektrolita, posebice hipokalijemiju.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Antagonisti receptora angiotenzina II

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

Epidemiološki podaci u pogledu rizika od teratogenosti nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće još nisu u potpunosti utvrđeni. Ipak, malo povećanje rizika se ne može isključiti. U nedostatku kontroliranih epidemioloških podataka o riziku uporabe inhibitora receptora angiotenzina II kod trudnica, može se pretpostaviti da je rizik jednak onome kod uporabe klase lijekova. Osim ukoliko se nastavak liječenja antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju se prebaciti na zamjensku terapiju čiji je sigurnosni profil uporabe u trudnoći već utvrđen. U slučaju trudnoće, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II mora se odmah prekinuti i, ako je prikladno, započeti sa zamjenskom terapijom.

Za izloženost antagonistima receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće je poznato da inducira fetotoksičnost kod ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramion, usporavanje okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (bubrežno zatajenje, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3).

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

Novorođenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II moraju se pratiti zbog mogućnosti pojave hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Hidroklorotiazid

Ograničeno je iskustvo s hidroklorotiazidom tijekom trudnoće, pogotovo tijekom prvog tromjesečja. Ispitivanja na životinjama nisu dovoljna.

Hidroklorotiazid prolazi kroz placentu. Temeljeno na farmakološkom mehanizmu djelovanja hidroklorotiazida, njegova upotreba tijekom drugog i trećeg tromjesečja može kompromitirati fetoplacentalnu perfuziju i može uzrokovati fetalne i neonatalne učinke poput žutice, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.

Hidroklorotiazid se ne smije upotrebljavati kod edema u trudnoći, hipertenzije u trudnoći ili preeklampsije zbog rizika od smanjenja volumena plazme i placentalne hipoperfuzije, bez povoljnog učinka na tijek bolesti.

Hidroklorotiazid se ne smije koristiti za liječenje esencijalne hipertenzije u trudnica, osim u rijetkim slučajevima u kojima se nijedno drugo liječenje ne može primijeniti.

Dojenje

Antagonisti receptora angiotenzina II

Budući da nisu dostupni podaci o primjeni losartan/hidroklorotiazid tableta tijekom dojenja, njihova se primjena ne preporučuje te treba preferirati zamjenska liječenja s bolje utvrđenim profilom sigurnosti tijekom dojenja, osobito kod dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se u maloj količini izlučuje u mlijeko u ljudi. Tiazidi u visokim dozama koje uzrokuju jaku diurezu mogu inhibirati stvaranje mlijeka. Ne preporučuje se primjena Losartic Plus tableta tijekom dojenja. Ukoliko se Losartic Plus tablete koriste tijekom dojenja, potrebno je primijeniti najniže moguće doze.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ipak, mora se imati na umu da se za vrijeme uzimanja lijeka povremeno mogu javiti omaglica ili omamljenost, posebice na početku liječenja ili nakon povećanja doze.

4.8. Nuspojave

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

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nema iskustva o nuspojavama u kliničkim ispitivanjima kad se primjenjivala kombinacija losartan/hidroklorotiazida. Nuspojave su ograničene na one koje su prije opisane i odnose se na losartan i/ili hidroklortiazid.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima esencijalne hipertenzije, omaglica je bila jedina nuspojava povezana s uzimanjem lijeka, a koja se javljala s incidencijom većom nego uz placebo u 1% ili više bolesnika liječenih losartan/hidroklorotiazidom.

Osim ovih učinaka, sljedeće nuspojave su opisane nakon stavljanja lijeka u promet:

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji jetre i žuči	hepatitis	rijetko
Pretrage	hiperkalijemija, povišene razine ALT	rijetko

Sljedeće nuspojave su opisane s pojedinačnim komponentama i mogu biti nuspojave uz losartan/hidroklorotiazid:

Losartan

Sljedeće nuspojave zabilježene su za losartan u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet:

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija, Henocho-Schonlein purpura, ekhimoza,	manje često

	hemoliza	
	trombocitopenija	nepoznato
Srčani poremećaji	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sternalgija, angina pektoris, AV blok drugog stupnja, cerebrovaskularni događaj, infarkt miokarda, palpitacije, aritmije (fibrilacija atrija, sinusna bradikardija, tahikardija, ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija).	manje često
Poremećaji uha i labirinta	vertoglavica, tinitus	manje često
Poremećaji oka	zamagljen vid, pečenje u oku, konjunktivitis, smanjenje vidne oštine	manje često
Poremećaji probavnog sustava	abdominalna bol, mučnina, proljev, dispepsija	često
	konstipacija, zubobolja, suha usta, flatulencija, gastritis, povraćanje, opstipacija	manje često
	pankreatitis	nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija, umor, bol u prsima	često
	edem lica, edem, vrućica	manje često
	simptomi nalik gripi, opća slabost	nepoznato
Poremećaji jetre i žuči	abnormalni testovi jetrenih funkcija	nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost: anafilaktičke reakcije, angioedem uključujući oticanje larinksa i glotisa uzrokujući opstrukciju dišnih putova i/ili oticanje lica, usana, ždrijela i/ili jezika; u nekih od ovih bolesnika i prije je bio zabilježen angioedem povezan s primjenom drugih lijekova, uključujući ACE inhibitore	rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija, giht	manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	grčevi mišića, bol u leđima, bol u nogama, mialgija	često
	bol u rukama, oticanje zglobova, bol u koljenima, muskuloskeletalna bol, bol u ramenu, ukočenost, artralgijska, artritis, koksalgija, fibromialgija, slabost mišića	manje često
	rabdomioliza	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, omaglica	često
	nervoza, parestezija, periferna neuropatija, tremor, migrena, sinkopa	manje često
	disgeuzija	nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	nesanica	često
	anksioznost, anksiozni poremećaj, panični poremećaj, konfuzija, depresija, abnormalni snovi, poremećaji spavanja, somnolencija,	manje često

	oštećeno pamćenje	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	oštećenje funkcije bubrega, zatajenje bubrega	često
	nokturija, učestalo mokrenje, infekcije urinarnog sustava	manje često
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	smanjeni libido, erektilna disfunkcija/impotencija	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	kašalj, infekcije gornjeg dišnog sustava, nazalna kongestija, 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, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, fotosenzibilnost, svrbež, osip, urtikarija, znojenje	manje često
Krvožilni poremećaji	vaskulitis	manje često
	ortostatski učinci ovisni o dozi	nepoznato
Pretrage	hiperkalijemija, blago smanjenje vrijednosti hematokrita i hemoglobina, hipoglikemija	često
	blago povećanje ureje i kreatinina u serumu	manje često
	povišenje vrijednosti jetrenih enzima i bilirubina	vrlo rijetko
	hiponatrijemija	nepoznato

Hidroklorotiazid

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)	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	cefalagija	često
Poremećaji oka	Prolazno zamagljenje vida, ksantopsija	manje često
	efuzija žilnice	nepoznato
Krvožilni poremećaji	nekrotizirajući angiitis (vaskulitis, kutani vaskulitis)	manje često

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	respiratorni distres uključujući pneumonitis i edem pluća	manje često
	akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4).	vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	sijaloadenitis, spazmi, iritacija želuca, mučnina, povraćanje, proljev, konstipacija	manje često
Poremećaji jetre i žuči	žutica (intrahepatalna kolestaza), pankreatitis	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	fotosenzitivnost, urtikarija, toksična epidermalna nekroliza	manje često
	kutani eritemski lupus	nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	grčevi u mišićima	manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	glikozurija, intersticijski nefritis, disfunkcija bubrega, zatajenje bubrega	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrućica, omaglica	manje često

Opis izabranih 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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Nema posebnih podataka o liječenju predoziranja ovim lijekom. Liječenje je simptomatsko i suportivno. Liječenje Losartic Plusom potrebno je prekinuti, a bolesnika pažljivo motriti. Predložene mjere uključuju izazivanje povraćanja neposredno nakon uzimanja lijeka, korekciju dehidracije, neravnoteže elektrolita, hepatičke kome i hipotenzije uobičajenim postupcima.

Losartan

Malo je podataka o predoziranju u ljudi. Najvjerojatnije bi se predoziranje očitovalo hipotenzijom i tahikardijom. Do bradikardije može doći zbog stimulacije parasimpatikusa (vagusa). Ako dođe do simptomatske hipotenzije, treba uvesti suportivno liječenje.

Ni losartan ni njegov aktivni metabolit ne mogu se ukloniti iz cirkulacije hemodijalizom.

Hidroklorotiazid

Najčešće primijećeni znakovi i simptomi su oni uzrokovani manjkom elektrolita (hipokalijemija, hipokloremija, hiponatremija) i dehidracija kao rezultat prekomjerne diureze. Ako se istovremeno primjenjuje i digitalis, hipokalijemija može pogoršati srčane aritmije.

Stupanj do kojeg se hidroklorotiazid odstranjuje 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

Pokazalo se da kombinacija djelatnih tvari ima aditivni antihipertenzivni učinak, smanjujući krvni tlak u većem stupnju nego svaka komponenta zasebno. Smatra se da je taj učinak posljedica komplementarnog djelovanja obiju komponenti. Nadalje, kao posljedica diuretskog djelovanja hidroklorotiazida, dolazi do povećanja reninske aktivnosti plazme, povećanja lučenja aldosterona, sniženje razine serumskog kalija i povišenja razine angiotenzina II. Primjena losartana blokira sve fiziološki relevantne učinke angiotenzina II, a isto tako, smanjivanjem lučenja aldosterona, ublažava gubitak kalija povezan s djelovanjem diuretika.

Pokazalo se da losartan ima blagi i prolazni urikozurički učinak. Hidroklorotiazid pak dovodi do blagog povećanja vrijednosti urične kiseline. Stoga se primjenom kombinacije losartana i hidroklorotiazida može ublažiti hiperuricemija inducirana diuretikom.

Antihipertenzivni učinak kombinacije losartana s hidroklorotiazidom se održava tijekom 24 sata. U kliničkim ispitivanjima koja su trajala najmanje godinu dana, antihipertenzivni učinak se održavao kontinuiranom terapijom. Unatoč značajnom smanjenju krvnog tlaka, primjena losartana i hidroklorotiazida nije imala klinički značajan učinak na srčanu frekvenciju. U kliničkim ispitivanjima, nakon 12 tjedana liječenja losartanom 50 mg i hidroklorotiazidom 12,5 mg, najniži dijastolički krvni tlak u sjedećem položaju je u prosjeku bio reducirana za do 13,2 mmHg.

Kombinacija losartan/hidroklorotiazid učinkovito snizuje krvni tlak bez obzira na spol i rasu te kod mlađih (< 65 godina) i starijih (≥ 65 godina) bolesnika kod svih stupnjeva hipertenzije.

Losartan

Losartan je oralni, specifični antagonist receptora angiotenzina-II (tip AT₁). Angiotenzin II je jak vazokonstriktor te je primarni aktivni hormon renin-angiotenzinskog sustava i važan čimbenik u patofiziologiji hipertenzije. Angiotenzin II se veže na AT₁ receptor koji se nalazi u mnogim tkivima (npr. glatkim mišićima krvnih žila, nadbubrežnim žlijezdama, bubrezima, i u srcu) i izaziva nekoliko važnih bioloških djelovanja, uključujući vazokonstrikciju i otpuštanje aldosterona. Angiotenzin II također potiče proliferaciju glatkih mišića.

Losartan se veže selektivno na AT₁ receptor. *In vitro* i *in vivo*, i losartan i njegov farmakološki aktivan metabolit karboksilne kiseline (E-3174) blokiraju sva fiziološki relevantna djelovanja angiotenzina II, neovisno o izvoru ili putu sinteze.

Losartan nema agonistički učinak i ne blokira druge hormonske receptore ili ionske kanale važne za kardiovaskularnu regulaciju. Nadalje, losartan ne inhibira ACE (kininazu II), enzim koji razgrađuje bradikinin. Posljedično, nema povećanja nuspojava koje su posredovane bradikininom.

Tijekom primjene losartana, uklanjanje negativnog odgovora angiotenzina-II na sekreciju renina dovodi do povećane aktivnosti renina u plazmi. Povećanje aktivnosti renina u plazmi dovodi do povišenja angiotenzina II u plazmi. Čak i uz to povišenje, antihipertenzivno djelovanje i supresija koncentracije aldosterona u plazmi se održavaju, što upućuje na djelotvornu blokadu receptora angiotenzina-II. Nakon prestanka primjene losartana, razina reninske aktivnosti plazme i angiotenzina II vraćaju se unutar 3 dana na početne vrijednosti.

I losartan i njegov glavni aktivni metabolit pokazuju daleko veći afinitet za AT₁ receptore nego za AT₂ receptore. Aktivni metabolit je 10 do 40 puta aktivniji od losartana, razmjerno težini pacijenta.

Provedena je posebno dizajnirana klinička studija kako bi se procijenila incidencija kašlja u bolesnika liječenih losartanom u usporedbi s bolesnicima liječenim s ACE inhibitorima. Incidencija kašlja prijavljena u bolesnika koji su uzimali losartan ili hidroklorotiazid je slična i značajno niža nego u bolesnika liječenih nekim od ACE inhibitora. Dodatno, u ukupnoj analizi 16 dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja u 4131 bolesnika, incidencija spontano prijavljenog kašlja u bolesnika liječenih losartanom (3.1%) slična je incidenciji u bolesnika liječenih placebom (2.6%) ili hidroklorotiazidom (4.1%), dok je incidencija kašlja uz primjenu ACE inhibitora bila 8.8%.

U hipertenzivnih bolesnika bez dijabetesa, a koji imaju proteinuriju, primjena losartankalija značajno smanjuje proteinuriju, frakcijsko izlučivanje albumina i IgG. Losartan održava brzinu glomerularne filtracije i smanjuje frakciju filtracije. Općenito, losartan smanjenje koncentraciju urične kiseline u serumu (obično < 0.4 mg/dL) što se održava i tijekom kronične primjene.

Losartan nema djelovanje na autonomne reflekse i nema nikakvo produženo djelovanje na noradrenalin u plazmi.

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

Dvojna blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. 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 (eng. 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.

Ispitivanja u hipertenziji

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, primjena losartana jedanput dnevno kod bolesnika s blagom do umjerenom esencijalnom hipertenzijom dovela je do statistički značajnog smanjenja sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka. Mjerenje krvnog tlaka 24 sata nakon doziranja u odnosu na vrijeme maksimalnog djelovanja (5-6 sati nakon doziranja) pokazalo je smanjenje krvnog tlaka tijekom 24 sata. Antihipertenzivno djelovanje losartana pratilo je prirodne dnevne ritmove. Smanjenje krvnog tlaka na kraju intervala doziranja iznosilo je otprilike 70-80% djelovanja uočenog 5-6 sati nakon uzimanja doze.

Prekid primjene losartana kod hipertenzivnih bolesnika nije imao za posljedicu nagli skok krvnog tlaka ('rebound' učinak). Usprkos značajnom smanjenju krvnog tlaka, primjena losartana nije imala klinički značajno djelovanje na brzinu otkucaja srca.

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

Klinička studija LIFE

Klinička studija LIFE (skraćenica od engleskog naziva *'The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension'*), bila je randomizirana, trostruko slijepa, aktivno kontrolirana studija, provedena u 9193 bolesnika s hipertenzijom u dobi od 55-80 godina u kojih je EKG pretragom utvrđena hipertrofija lijeve klijetke. Bolesnici su bili randomizirani da primaju losartan u dozi od 50 mg jednom dnevno ili atenolol u dozi od 50 mg jednom dnevno. Ukoliko nije postignut ciljni krvni tlak (<140/90 mmHg) najprije je dodan hidroklorotiazid (12.5 mg), a zatim, ako je bilo potrebno, doza losartana ili atenolola povećana je na 100 mg jednom dnevno. Drugi antihipertenzivi, osim ACE inhibitora, antagonista angiotenzina II ili beta-blokatora, dodani su, ako je bilo potrebno, kako bi se postigao ciljni krvni tlak.

Prosječno trajanje praćenja bilo je 4.8 godina.

Primarni ishod liječenja bila je kombinacija kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, mjenenog smanjenjem kombinirane incidencije kardiovaskularne smrti, inzulta i infarkta miokarda. Krvni tlak bio je značajno snižen na sličnu razinu u obje skupine. Liječenje losartanom rezultiralo je 13% smanjenjem rizika ($p=0,021$; 95 % interval pouzdanosti 0,77 – 0,98) u usporedbi s atenololom u bolesnika koji su postigli primarni kombinirani ishod. Ovo se uglavnom odnosilo na smanjenje incidencije moždanog udara. Liječenje losartanom smanjilo je rizik za moždani udar za 25% u usporedbi s atenololom ($p=0,001$; 95 % interval pouzdanosti 0,63 – 0,89). Stopa kardiovaskularne smrti i infarkta miokarda nisu se značajno razlikovale među terapijskim skupinama.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja tiazidnih diuretika nije potpuno poznat. Tiazidi utječu na mehanizme reapsorpcije elektrolita u bubrežnim tubulima, izravno povećavaju izlučivanje natrija i klorida u približno 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 angiotenzina II nastoji smanjiti gubitak kalija povezanog s tiazidnim diureticima.

Diureza počinje unutar 2 sata nakon oralne primjene, maksimalni učinak se postiže za oko 4 sata, a 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 8629 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 dokazana 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 podložan je metabolizmu prvog prolaza, stvarajući aktivni metabolit karboksilne kiseline i druge neaktivne metabolite. Sistemska bioraspodjelivost losartan tableta je otprilike 33%. Srednje vršne koncentracije losartana i njegovog aktivnog metabolita se postižu tijekom 1 sata odnosno 3-4 sata. Nije bilo klinički značajnog djelovanja na profil koncentracije losartana u plazmi kad je lijek primjenjivan uz standardni obrok.

Distribucija

Losartan

I losartan i njegov aktivni metabolit se vežu $\geq 99\%$ na proteine u plazmi, prvenstveno albumin. Volumen distribucije losartana je 34 litre. Ispitivanja na štakorima upućuju na to da losartan slabo prelazi krvno-moždanu barijeru, ako uopće prelazi.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid prolazi kroz placentu ali ne prelazi krvno-moždanu barijeru. Izlučuje se u humanom mlijeku.

Biotransformacija

Losartan

Oko 14% intravenski ili oralno primijenjene doze losartana se pretvara u njegov aktivni metabolit. Nakon oralne i intravenske primjene losartankalija označenog s ^{14}C , radioaktivnost koja cirkulira u plazmi se prvenstveno pripisuje losartanu i njegovom aktivnom metabolitu.

Minimalna pretvorba losartana u njegov aktivni metabolit primijećena je u približno jedan posto ispitanika.

Pored aktivnog metabolita, stvaraju se neaktivni metaboliti, uključujući dva važnija metabolita koja se stvaraju hidroksilacijom na butilnoj strani lanca i manji metabolit, glukuronid N-2 tetrazola.

Eliminacija

Losartan

Klirens losartana i njegovog aktivnog metabolita iz plazme je oko 600 ml/min odnosno 50 ml/min.

Bubrežni klirens losartana i njegovog aktivnog metabolita je oko 74 ml/min odnosno 26 ml/min. Kad se losartan primjenjuje oralno, oko 4% doze se izlučuje nepromijenjeno u urinu, a oko 6% doze se izlučuje u urinu kao aktivni metabolit. Farmakokinetika losartana i njegovog aktivnog metabolita je linearna kod oralnih doza losartankalija do 200 mg.

Nakon oralne primjene, koncentracije losartana i njegovog aktivnog metabolita u plazmi se smanjuju polieksponecijalno s konačnim poluvremenom od oko 2 sata odnosno 6 - 9 sati. Tijekom doziranja od 100 mg jedanput dnevno, niti losartan niti njegov aktivni metabolit se značajno ne nakupljaju u plazmi.

I bilijarno i renalno izlučivanje doprinose eliminaciji losartana i njegovih metabolita. Nakon oralne doze losartana označenog s ^{14}C kod čovjeka, oko 35% radioaktivnosti se pronalazi u urinu, a 58% u stolici.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se ne metabolizira, ali se brzo eliminira putem bubrega. Nakon 24-satnog praćenja razine u plazmi, primijećeno je da poluvrijeme života u plazmi varira između 5,6 i 14,8 sati. Barem 61% oralne doze se eliminira u nepromijenjenom obliku unutar 24 sata.

Karakteristike u bolesnika

Kombinacija losartana i hidroklorotiazida

Koncentracije losartana i njegovog aktivnog metabolita u plazmi, kao i apsorpcija hidroklorotiazida, ne razlikuju se značajno kod starijih i mlađih hipertoničara.

Losartan

Nakon oralne primjene kod bolesnika s blagom do umjerenom alkoholnom cirozom jetre, koncentracije losartana i njegovog aktivnog metabolita u plazmi su bile 5 puta odnosno 1,7 puta veće od koncentracija pronađenih kod mladih muških dobrovoljaca.

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

Niti losartan niti aktivni metabolit ne mogu se ukloniti hemodijalizom.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja opće farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Toksični potencijal kombinacije losartana/hidroklorotiazida 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 losartana/hidroklorotiazida dovodi do snižavanja parametara vezanih za crvene krvne stanice (eritrocite, hemoglobin, hematokrit), porasta dušikovih spojeva u serumu, smanjenja težine srca (bez histološke korelacije) te gastrointestinalnih promjena (lezija sluznica, ulkusa, erozija, krvarenja). Nije bilo dokaza teratogenosti u štakora i zečeva kod kojih je primjenjivana kombinacija losartana/hidroklorotiazida. Fetalna toksičnost u štakora, dokazana je blagim povećanjem prekobrojnih rebra u F1 generaciji, primijećena je u ženki u kojih je kombinacija primjenjivana prije i tijekom gestacije. Kao što je primijećeno i u studijama provedenim sa samim losartanom, nuspojave na fetusu i mladunčetu, uključujući bubrežnu toksičnost i smrt fetusa, dogodile su se kada su gravidne ženke štakora primale kombinaciju losartana/hidroklorotiazida tijekom kasne gestacije i/ili dojenja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

- celuloza, mikrokristalična
- kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
- silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
- karmelozanatrij, umrežena
- talk
- magnezijev stearat

Film ovojnica: Opadry II 32K54870 pink

- hipromeloza
- laktoza hidrat
- titanijev dioksid (E171)
- triacetin
- željezov oksid, crveni (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C, u originalnom pakiranju (zaštićeno od vlage).

6.5. Vrsta i sastav spremnika

28 (2x14) filmom obloženih tableta u (OPA/Al/PVC//Al) blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

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

HR-H-357790025

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. rujna 2004.
Datum posljednje obnove: 31. ožujka 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

03.12.2021.