

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Lotan H 50 mg + 12,5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 70,31 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Okrugle, žute, filmom obložene tablete, promjera 8 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Hipertenzija

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

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

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

Uobičajena doza održavanja lijeka Lotan H je jedna Lotan H 50 mg + 12,5 mg filmom obložena (losartan 50 mg + HCTZ 12,5 mg) jedanput na dan. U bolesnika u kojih ne nastupi odgovarajući terapijski odgovor na Lotan H 50 mg + 12,5 mg filmom obložene tablete, doza se može povisiti na dvije tablete jedanput na dan. Maksimalna doza su dvije Lotan H 50 mg + 12,5 mg filmom obložene tablete jedanput na dan. Antihipertenzivni učinak općenito se postiže u roku od tri do četiri tjedna od početka liječenja.

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i bolesnika na hemodijalizi

Nije potrebna prilagodba početne doze u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (tj. klirens kreatinina 30-50 ml/min). Tablete losartana i hidroklorotiazida ne preporučuju se bolesnicima

na hemodijalizi. Tablete losartan+hidroklorotiazid ne smiju se primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (tj. klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3).

Primjena u bolesnika sa smanjenim intravaskularnim volumenom

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

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre

Primjena losartan+hidroklorotiazid tableta kontraindicirana je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

Primjena u starijih osoba

U starijih osoba obično nije potrebna prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija

Primjena u djece i adolescenata (< 18 godina)

Nema iskustva s primjenom u djece i adolescenata. Stoga se losartan+hidroklorotiazid ne smije primjenjivati u djece i adolescenata.

Način primjene

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

Lotan H tablete moraju se progutati cijele uz čašu vode.

Lotan H se može uzeti s obrokom ili neovisno o njemu.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatne tvari, druge derivate sulfonamida ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- hipokalemija ili hiperkalcemija otporna na liječenje
- teško oštećenje jetre, kolestaza i bilijarna opstrukcija
- refraktorna hiponatremija
- simptomatska hiperuricemija/giht
- drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)
- teško oštećenje bubrega (tj. klirens kreatinina < 30 ml/min)
- anurija
- istodobna primjena Lotana H s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1)

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Losartan

Angioedem

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

Hipotenzija i smanjenje intravaskularnog volumena

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

Poremećaj ravnoteže elektrolita

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

Ne preporučuje se istodobna primjena diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija i zamjenskih soli koje sadrže kalij ili drugih lijekova koji mogu povisiti razinu kalija u serumu (npr. lijekovi koji sadrže trimetoprim) zajedno s kombinacijom losartana i hidroklorotiazida (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje funkcije jetre

Na temelju farmakokinetičkih podataka koji pokazuju značajno povišene plazmatske koncentracije losartana u bolesnika s cirozom jetre, Lotan H mora se primjenjivati s oprezom u bolesnika s anamnezom blagog do umjerenog oštećenja funkcije jetre. Nema terapijskog iskustva s losartanom u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Stoga je Lotan H kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

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

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

Transplantacija bubrega

Nema iskustva s primjenom u bolesnika s nedavno transplantiranim bubregom.

Primarni hiperaldosteronizam

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom obično neće imati terapijski odgovor na antihipertenzive koji djeluju putem inhibicije renin-angiotenzinskog sustava. Stoga se u njih ne preporučuje primjena Lotan H tableta.

Koronarna bolest srca i cerebrovaskularna bolest

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

Zatajenje srca

U bolesnika sa zatajenjem srca, sa ili bez oštećenja bubrega, postoji, kao i kod drugih lijekova koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav, rizik od teške arterijske hipotenzije i (često akutnog) oštećenja bubrega.

Stenoza aortalne i mitralne valvule, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

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

Rasne razlike

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

Trudnoća

Liječenje antagonistima receptora angiotenzin II (AIIRA) ne smije se započeti tijekom trudnoće. Bolesnicama koje planiraju trudnoću mora se zamijeniti terapija AIIRA alternativnim antihipertenzivnim lijekovima s utvrđenom sigurnošću primjene tijekom trudnoće, osim ako se nastavak terapije pomoću AIIRA smatra neophodnim. Kada se utvrdi 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, 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 provoditi samo pod nadzorom specijalista i uz pažljivo i često praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Hidroklorotiazid

Hipotenzija i poremećaj ravnoteže elektrolita/tekućine

Kao i kod svake antihipertenzivne terapije, u nekih bolesnika može doći do simptomatske hipotenzije. Bolesnike se mora pratiti zbog kliničkih znakova neravnoteže tekućine ili elektrolita, npr. smanjenja volumena, hiponatremije, hipokloremijske alkaloze, hipomagnezemije ili hipokalemije koje se mogu pojaviti tijekom interkurentnog proljeva ili povraćanja. U takvih je bolesnika potrebno povremeno određivati elektrolite u serumu u odgovarajućim vremenskim razmacima. U edematoznih bolesnika može doći do dilucijske hiponatremije tijekom toplog vremena.

Metabolički i endokrini učinci

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

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcija mokraćom i mogu uzrokovati intermitentno i blago povećanje kalcija u serumu. Izražena hiperkalcemija može biti znak prikrivenog hiperparatiroidizma. Tiazidi se moraju prestati uzimati prije pregleda funkcije paratiroidnih žlijezda.

Povećanje razine kolesterola i triglicerida može biti povezano s liječenjem tiazidnim diureticima.

Terapija tiazidima može izazvati hiperuricemiju i/ili giht u određenih bolesnika. Kako losartan smanjuje razinu mokraćne kiseline, losartan u kombinaciji s hidroklorotiazidom ublažava hiperuricemiju izazvanu diuretikom.

Poremećaji oka

Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta

Lijekovi koji sadrže sulfonamid ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju nagli nastup smanjenja oštine vida ili boli u oku koji obično nastupaju unutar nekoliko sati do tjedana nakon početka primjene lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje je prekid primjene lijeka što

je prije moguće. Može doći do potrebe razmatranja hitnih medicinskih ili kirurških liječenja, ako intraokularni tlak i dalje nije pod kontrolom. Rizični faktori za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati alergiju na sulfonamide ili penicilin u anamnezi.

Oštećenje funkcije jetre

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

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

Nemelanomski rak kože

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

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

Akutna respiratorna toksičnost

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

Ostalo

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

Pomoćna tvar 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.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Losartan

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

Kao i s drugima lijekovima koji blokiraju angiotenzin II ili njegove učinke, istodobna primjena diuretika koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren, amilorid), nadomjestaka kalija, zamjenskih soli koje sadrže kalij ili drugih lijekova koji mogu povisiti razinu kalija u serumu (npr. lijekovi koji

sadrže trimetoprim) može dovesti do povišenja serumskog kalija. Istodobna primjena tih lijekova se ne savjetuje.

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

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

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

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-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.).

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

Hidroklorotiazid

Kada se primjenjuju istodobno, sljedeći lijekovi mogu ući u interakcije s tiazidnim diureticima:

Alkohol, barbiturati, narkotici ili antidepresivi

Može nastupiti pogoršanje ortostatske hipotenzije.

Antidijabetički lijekovi (peroralni lijekovi i inzulin)

Liječenje tiazidima može utjecati na toleranciju glukoze. Može biti potrebna prilagodba doze antidijabetičkog lijeka. Metformin je potrebno primjenjivati s oprezom zbog rizika od laktatne acidoze izazvane mogućim zatajenjem bubrega povezanim s hidroklorotiazidom.

Ostali antihipertenzivni lijekovi

Aditivni učinak.

Smole kolestiramina i kolestipola

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

Kortikosteroidi, ACTH

Izraženi smanjenje elektrolita, osobito hipokalemija.

Vazokonstriktori (npr. adrenalin)

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

Relaksansi skeletnih mišića, nedepolarizirajući (npr. tubokurarin)

Moguć je pojačan odgovor na mišićne relaksanse.

Litij

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

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

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

Antikolinergički lijekovi (npr. atropin, biperiden)

Povećanje bioraspoloživosti tiazidnih diuretika zbog smanjenjog motiliteta probavnog sustava i brzine pražnjenja želuca.

Citotoksični lijekovi (npr. ciklofosfamid, metotreksat)

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

Salicilati

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

Metildopa

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

Ciklosporin

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

Glikozidi digitalisa

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

Lijekovi na koje utječe poremećaj kalija u serumu

Preporučuje se povremeno praćenje kalija u serumu i EKG-a kada se losartan i hidroklorotiazid primjenjuju s lijekovima na koje utječe poremećaj razine kalija u serumu (npr. glikozidi digitalisa i antiaritmici) te sa sljedećim lijekovima koji mogu izazvati *torsades de pointes* (ventrikularnu tahikardiju), uključujući neke antiaritmike, s hipokalemijom kao predisponirajućim faktorom za *torsades de pointes* (ventrikularna tahikardija):

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

Soli kalcija

Tiazidni diuretici mogu povećati razine kalcija u serumu zbog smanjenog izlučivanja. Ako se nadomjesti kalcija moraju propisati, potrebno je pratiti razinu kalcija u serumu i u skladu s time prilagoditi dozu kalcija.

Interakcije s laboratorijskim pretragama

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

Karbamazepin

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

Kontrastna sredstva koja sadrže jod

U slučaju dehidracije uzrokovane diureticima, postoji povećan rizik od akutnog zatajenja bubrega, osobito pri visokim dozama sredstava koja sadrže jod. Bolesnike je potrebno rehidrirati prije primjene takvih kontrastnih sredstava.

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

Hidroklorotiazid može pojačati neravnotežu elektrolita, osobito hipokalemiju.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Antagonisti angiotenzin II receptora (AIIRA)

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

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

Poznato je da izloženost antagonistima angiotenzin II receptora tijekom drugog i trećeg tromjesečja ima fetotoksične učinke u ljudi (smanjena funkcija bubrega, oligohidramnion, usporena osifikacija lubanje) i toksične učinke na novorođenčad (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti dio 5.3).

U slučaju da je trudnica bila izložena antagonistima angiotenzin II receptora od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

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

Hidroklorotiazid

Iskustvo s primjenom hidroklorotiazida tijekom trudnoće je ograničeno, osobito tijekom prvog tromjesečja. Podaci iz ispitivanja na životinjama nisu dostatni.

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

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

Hidroklorotiazid se ne smije koristiti za liječenje esencijalne hipertenzije u trudnica, osim u rijetkim slučajevima gdje se ne može primijeniti alternativna terapija.

Dojenje

Antagonisti angiotenzin II receptora (AIIRA)

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

Hidroklorotiazid

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8. Nuspojave

Niže navedene nuspojave su klasificirane prema klasifikaciji organskih sustava te prema sljedećim kategorijama učestalosti:

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

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

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

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

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

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

Losartan:

Sljedeće nuspojave prijavljene su uz primjenu losartana u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka na tržište:

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija, Henoch-Schönleinova purpura, ekhimoza, hemoliza	manje često
	trombocitopenija	nepoznato
Srčani poremećaji	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sternalgija, angina pectoris, AV blok stupnja II, cerebrovaskularni događaj, infarkt miokarda, palpitacije, aritmije (fibrilacija atrijska, sinus bradikardija, tahikardija, ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija)	manje često
Poremećaji uha i labirinta	vertigo, tinitus	manje često
Poremećaji oka	zamagljen vid, žarenje/bockanje 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 prsima	često
	edem lica, edem, vrućica	manje često
	simptomi nalik gripi, malaksalost	nepoznato
Poremećaji jetre i žuči	promjene jetrene funkcije	nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost: anafilaktične reakcije, angioedem uključujući oticanje larinksa i glotisa uzrokujući opstrukciju dišnih puteva i/ili oticanje lica, usana, ždrijela i/ili jezika; u nekih od ovih bolesnika angioedem je prijavljen u prošlosti u vezi s primjenom drugih lijekova, uključujući ACE inhibitore	rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija, giht	manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	grčevi u mišićima, bol u leđima, bol u nogama, mialgija	često
	bol u ruci, oticanje zglobova, bol u koljenu, mišićno-koštana bol, bol u ramenu, ukočenost, artralgijska, artritis,	manje često

	koksalgija, fibromialgija, mišićna slabost	
	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, neuobičajeni snovi, poremećaj spavanja, somnolencija, oštećeno pamćenje	manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	oštećenje funkcije bubrega, zatajenje bubrega	često
	nokturija, učestalo mokrenje, infekcija mokraćnog sustava	manje često
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	smanjen 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	hiperkalemija, blago smanjenje hematokrita i hemoglobina, hipoglikemija	često
	blago povećanje razine ureje i kreatinina u serumu	manje često
	povećanje jetrenih enzima i bilirubina	vrlo rijetko
	hiponatremija	nepoznato

Hidroklorotiazid

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Dobročudne, 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,	manje često

	purpura, trombocitopenija	
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaktička reakcija	rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija, hiperglikemija, hiperuricemija, hipokalemija, hiponatremija	manje često
Psihijatrijski poremećaji	nesanica	manje često
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	često
Poremećaji oka	prolazno zamućenje vida, ksantopsija	manje često
	efuzija žilnice, akutna miopija, akutni glaukom zatvorenog kuta	nepoznato
Krvožilni poremećaji	nekrotizirajući angitis (vaskulitis, kožni vaskulitis)	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4.)	vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	sijaloadenitis, 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).

Prijavljeni su slučajevi efuzije žilnice uz ispad vidnog polja nakon primjene tiazida i diuretika sličnih tiazidu.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9. Preoziranje

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

Losartan

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

Ni losartan niti djelatni metabolit ne mogu se ukloniti hemodijalizom.

Hidroklorotiazid

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

Stupanj do kojeg se hidroklorotiazid može ukloniti hemodijalizom nije utvrđen.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Losartan + hidroklorotiazid

Pokazalo se da komponente ovog lijeka imaju aditivni učinak na sniženje arterijskog tlaka, tj. da snižavaju arterijski tlak više nego svaka komponenta zasebno. Smatra se da je taj učinak rezultat komplementarnog djelovanja obje komponente. Nadalje, kao rezultat diuretskog učinka, hidroklorotiazid povećava aktivnost renina u plazmi, povećava izlučivanje aldosterona, smanjuje kalij u serumu i povisuje razinu angiotenzina II. Primjena losartana blokira sva fiziološki relevantna djelovanja angiotenzina II i putem inhibicije aldosterona može voditi smanjenom gubitku kalija povezanom s diuretskim učinkom.

Pokazalo se da losartan ima blago i prolazno urikozurično djelovanje. Pokazalo se da hidroklorotiazid uzrokuje umjereno povećanje mokraćne kiseline; kombinacija losartana i hidroklorotiazida može ublažiti hiperuricemiju izazvanu diuretikom.

Antihipertenzivni učinak Lotana H traje 24 sata. U kliničkim ispitivanjima u trajanju od najmanje jedne godine, antihipertenzivni učinak održao se uz kontinuirano liječenje. Unatoč značajnom sniženju arterijskog tlaka, primjena ovog lijeka nema klinički značajan učinak na srčanu frekvenciju. U kliničkim ispitivanjima, nakon 12 tjedana terapije kombinacijom losartan 50 mg i hidroklorotiazid 12,5 mg, najniži dijastolički tlak u sjedećem položaju bio je u prosjeku snižen za najviše 13,2 mm Hg.

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

Losartan

Losartan je sintetički proizveden oralni antagonist receptora angiotenzina II (tip AT₁). Angiotenzin II, potentan vazokonstriktor, primarni je aktivni hormon renin-angiotenzinskog sustava i važna odrednica patofiziologije hipertenzije. Angiotenzin II se veže za AT₁ receptore, koji se nalaze u mnogim tkivima (npr. glatki mišići krvnih žila, nadbubrežne žlijezde, bubrezi i srce) i izaziva nekoliko važnih bioloških reakcija, uključujući vazokonstrikciju i oslobađanje aldosterona. Angiotenzin II također stimulira proliferaciju stanica glatkih mišića.

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

Losartan nema agonističko djelovanje niti blokira druge hormonske receptore ili ionske kanale važne za kardiovaskularnu regulaciju. Osim toga, losartan ne inhibira ACE (kininaza II), enzim koji razgrađuje bradikinin. Posljedično tome, ne dolazi do pojačanja nuspojava povezanih s bradikininom.

Za vrijeme primjene losartana, zbog slabije negativne povratne sprege angiotenzina II na lučenje renina, dolazi do povećanja aktivnosti renina u plazmi (PRA). Pojačan PRA dovodi do povišene koncentracije angiotenzina II u plazmi. Usprkos tome, održano je antihipertenzivno djelovanje i supresija koncentracije aldosterona u plazmi, što ukazuje na djelotvornu blokadu receptora angiotenzina II. Nakon prekida primjene losartana, PRA i vrijednosti angiotenzina II padaju unutar 3 dana na početne vrijednosti.

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

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

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

Losartan ne djeluje na autonomne reflekse i nema trajni učinak na norepinefrin u plazmi.

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

Ispitivanja hipertenzije

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

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

Losartan je jednako učinkovit u muškaraca i žena te u mladih (u dobi do 65 godina) i starijih bolesnika s hipertenzijom.

Ispitivanje LIFE

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

Praćenje je prosječno trajalo 4,8 godina.

Primarni ishod ispitivanja je bio kompozitni kardiovaskularni morbiditet i mortalitet izraženi smanjenjem kombinirane incidencije kardiovaskularne smrti, moždanog udara i infarkta miokarda. Redukcija arterijskog tlaka bila je jednaka u obje skupine ispitanika. Liječenje losartanom smanjilo je rizik od primarnog ishoda za 13,0% ($p=0,021$, 95% interval pouzdanosti 0,77-0,98) u usporedbi s atenololom. To se uglavnom moglo pripisati smanjenju incidencije moždanog udara. Liječenje losartanom smanjilo je rizik od moždanog udara za 25% u odnosu na liječenje atenololom ($p=0.001$ 95% raspon pouzdanosti 0,63-0,89). Dvije terapijske skupine nisu se značajno razlikovale po stopi kardiovaskularne smrti i infarkta miokarda.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS)

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

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

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

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

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

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Mehanizam antihipertenzivnog učinka tiazidnih diuretika nije u potpunosti poznat. Tiazidi djeluju na mehanizme reapsorpcije elektrolita u bubrežnim tubulima, izravno povećavajući izlučivanje natrija i klorida u otprilike jednakim količinama. Diuretsko djelovanje hidroklorotiazida smanjuje volumen plazme, povećava aktivnost renina u plazmi i povećava lučenje aldosterona, uz posljedično povećanje gubitka kalija i bikarbonata mokraćom te smanjuje serumski kalij. Reninsko-aldosteronska veza posredovana je angiotenzinom II te stoga istodobna primjena antagonista angiotenzin II receptora djeluje u smjeru smanjenja gubitka kalija povezanog s primjenom tiazidskih diuretika.

Nakon peroralne primjene, diureza počinje unutar 2 sata, doseže maksimum za otprilike 4 sata i traje oko 6 do 12 sati, dok antihipertenzivni učinak traje do 24 sata.

Nemelanomski rak kože:

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Losartan

Nakon peroralne primjene, losartan se dobro apsorbira i podliježe metabolizmu prvog prolaska pri čemu se stvaraju aktivni metabolit karboksilne kiseline i drugi neaktivni metaboliti. Sistemska bioraspoloživost losartan tableta iznosi otprilike 33%. Prosječna vršna koncentracija losartana u plazmi postiže se za 1 sat, a njegova aktivnog metabolita za 3 do 4 sata. Nije bilo klinički značajnog učinka na profil koncentracije losartana u plazmi kada je losartan primijenjen sa standardiziranim obrokom.

Distribucija

Losartan

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

Hidroklorotiazid

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

Biotransformacija

Losartan

Oko 14% intravenski ili peroralno primijenjene doze losartana pretvori se u njegov aktivni metabolit. Nakon peroralne i intravenske primjene losartan kalija označenog izotopom ^{14}C , radioaktivnost

cirkulirajuće plazme primarno se pripisuje losartanu i njegovom aktivnom metabolitu.. Minimalna konverzija losartana u njegov aktivni metabolit primijećena je u približno jedan posto ispitanika.

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

Eliminacija

Losartan

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

Nakon peroralne primjene, koncentracija losartana i njegovog aktivnog metabolita u plazmi padaju višestruko eksponencijalno uz terminalno poluvrijeme eliminacije od približno 2 sata, odnosno 6 do 9 sati. Pri primjeni doze od 100 mg jedanput dnevno ne dolazi do značajnog nakupljanja losartana ni njegovog aktivnog metabolita u plazmi.

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

Hidroklorotiazid

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

Osobine bolesnika

Losartan+hidroklorotiazid

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

Losartan

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

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

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

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

serumu, smanjenje težine srca (bez histološkog korelata) i promjene na probavnom sustavu (lezije sluznice, ulceracije, erozije, krvarenja).

Nije bilo dokaza teratogenosti u štakora i kunića liječenih kombinacijom losartana i hidroklorotiazida. Fetalna toksičnost u štakora, kako pokazuje blago povećanje prekobrojnih rebara u F1 generacije, bila je primijećena kad su ženke primale lijek prije i tijekom gestacije. Kako se primijetilo u istraživanjima samo losartana, fetalne i neonatalne nuspojave, uključujući bubrežnu toksičnost i fetalnu smrt, nastale su kad su skotne štakorice primale kombinaciju losartan/hidroklorotiazid tijekom kasne gestacije i/ili laktacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

celuloza, mikrokristalična
kukuruzni škrob, prethodno geliran
laktoza hidrat
magnezijev stearat

Ovojnica:

hidroksipropilceluloza
hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 (2x14) tableta u PVC/PE/PVDC//Al blisteru

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mibe Pharmaceuticals d.o.o., Zavrtnica 17, 10 000 Zagreb

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

HR-H-006955471

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. veljače 2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 29. svibnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

14.07.2023.