

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Losartan/hidroklorotiazid Krka 50 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
 Losartan/hidroklorotiazid Krka 100 mg/25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

50 mg/12,5 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg kalijevega losartanata, kar ustreza 45,76 mg losartana, in 12,5 mg hidroklorotiazida.

100 mg/25 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg kalijevega losartanata, kar ustreza 91,52 mg losartana, in 25 mg hidroklorotiazida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

	50 mg/12,5 mg	100 mg/25 mg
laktoza (mg/tableto)	59,98 mg	119,95 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

50 mg/12,5 mg: rumene, ovalne, srednje dvojno izbočene filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na eni strani, velikosti 6 mm x 12 mm (ovalna oblika) in debeline 3,8–4,7 mm.

Razdelilna zareza je namenjena delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

100 mg/25 mg: rumene, ovalne, nekoliko dvojno izbočene filmsko obložene tablete, velikosti 8 mm x 15 mm (ovalna oblika), debeline 5,1–6,1 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Krka je indicirano za zdravljenje esencialne hipertenzije pri bolnikih, pri katerih krvni tlak samo z losartanom ali samo s hidroklorotiazidom ni ustrezno uravnan.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Hipertenzija

Losartan in hidroklorotiazid nista namenjena za začetno zdravljenje, temveč za bolnike, pri katerih krvni tlak samo s kalijevim losartanatom ali samo s hidroklorotiazidom ni ustrezno uravnan.

Priporočamo titriranje odmerkov s posameznima učinkovinama (losartanom in hidroklorotiazidom).

Če je klinično primerno, lahko pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno uravnan, takoj preidete z zdravljenja z eno učinkovino na zdravljenje s fiksno kombinacijo.

Običajni vzdrževalni odmerek zdravila Losartan/hidroklorotiazid Krka je ena tableta po

PI Text060851_1	- Updated:	Page 1 of 19
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

50 mg/12,5 mg (50 mg losartana in 12,5 mg hidroklorotiazida) enkrat na dan. Bolnikom, ki se na zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Krka 50 mg/12,5 mg ne odzivajo ustrezno, lahko odmerek povečate na eno tableto zdravila Losartan/hidroklorotiazid Krka 100 mg/25 mg (100 mg losartana in 25 mg hidroklorotiazida) enkrat na dan. Največji odmerek je ena tableta zdravila Losartan/hidroklorotiazid Krka 100 mg/25 mg enkrat na dan.

Antihipertenzivni učinek je pri večini bolnikov dosežen v treh do štirih tednih po začetku zdravljenja.

Uporaba pri bolnikih z ledvično okvaro in bolnikih na hemodializi

Bolnikom z zmerno ledvično okvaro (kreatininski očistek 30 do 50 ml/min) začetnega odmerka ni treba prilagoditi. Tablet z losartanom in hidroklorotiazidom ne priporočamo bolnikom na hemodializi. Tablet z losartanom in hidroklorotiazidom ne smejo jemati bolniki s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.3).

Uporaba pri bolnikih z zmanjšanim znotrajžilnim volumnom

Pred uporabo tablet z losartanom in hidroklorotiazidom je treba uravnati znotrajžilni volumen in koncentracijo natrija.

Uporaba pri bolnikih z jetrno okvaro

Zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Krka je kontraindicirano pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3).

Uporaba pri starejših bolnikih

Pri starejših bolnikih odmerka običajno ni treba prilagoditi.

Pediatrična populacija

Uporaba pri otrocih in mladostnikih (< 18 let)

Izkušenj z zdravljenjem otrok in mladostnikov ni, zato se kombinacija losartana in hidroklorotiazida pri njih ne sme uporabljati.

Način uporabe

Zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Krka se lahko jemlje hkrati z drugimi antihipertenzivnimi zdravili (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Tablete Losartan/hidroklorotiazid Krka je treba pogoltniti s kozarcem vode.

Zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Krka se lahko zaužije s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini, derivate sulfonamidov (npr. hidroklorotiazid) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Na zdravljenje neodzivna hipokaliemija ali hiperkalcemija.
- Huda okvara jeter, holestaza, obstrukcija žolča.
- Refraktorna hiponatriemija.
- Simptomatska hiperurikemija/protin.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda okvara ledvic (tj. kreatininski očistek < 30 ml/min).
- Anurija.
- Sočasna uporaba zdravila Losartan/hidroklorotiazid Krka in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

PI Text060851_1	- Updated:	Page 2 of 19
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Losartan

Angioedem

Bolnike, ki so kdaj imeli angioedem (otekanje obraza, ustnic, žrela in/ali jezika), je treba natančno spremljati (glejte poglavje 4.8).

Hipotenzija in zmanjšan znotrajžilni volumen

Simptomatska hipotenzija, posebej po prvem odmerku, se lahko pojavi pri bolnikih z zmanjšanim znotrajžilnim volumenom in/ali zmanjšano količino natrija zaradi zdravljenja z velikimi odmerki diuretikov, diete z omejitvijo količine soli v hrani, driske ali bruhanja). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Losartan/hidroklorotiazid Krka je treba ta stanja uravnati (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Elektrolitska neravnovesja

Pri bolnikih z ledvično okvaro s sladkorno boleznijo ali brez nje so pogosta elektrolitska neravnovesja, ki jih je treba urediti. Zato je treba natančno spremljati plazemske koncentracije kalija ter kreatininski očistek, še posebej pri bolnikih s srčnim popuščanjem in kreatininskim očistkom med 30 in 50 ml/min. Sočasne uporabe diuretikov, ki varčujejo kalij, kalijevih dodatkov in nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko zvišajo vrednosti kalija v serumu (npr. izdelki, ki vsebujejo trimetoprim), ter kombinacije losartana in hidroklorotiazida ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Jetrna okvara

Glede na farmakokinetične podatke, ki kažejo pomembno povečanje plazemskih koncentracij losartana pri bolnikih s cirozo, je treba pri bolnikih, ki so kdaj imeli blago do zmerno jetrno okvaro, zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Krka uporabljati previdno. Izkušenj z zdravljenjem z losartanom pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni, zato je zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Krka pri bolnikih s hudo jetrno okvaro kontraindicirano (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Ledvična okvara

Zaradi zaviranja reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskega sistema so poročali o spremembah ledvičnega delovanja, vključno z ledvično odpovedjo (še posebej pri bolnikih, pri katerih je ledvično delovanje odvisno od reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskega sistema, kot je pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem ali obstoječim poslabšanjem ledvičnega delovanja).

Tako kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na reninsko-angiotenzinsko-aldosteronski sistem, so pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije ene same delujoče ledvice poročali o zvišanju sečnine v krvi in kreatinina v serumu. Te spremembe ledvičnega delovanja so po prekinitvi zdravljenja lahko reverzibilne. Losartan je treba uporabljati previdno pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije ene same delujoče ledvice.

Presaditev ledvic

Izkušenj pri bolnikih, ki so jim nedavno presadili ledvico, ni.

Primarni hiperaldosteronizem

Bolniki s primarnim hiperaldosteronizmom se na zdravljenje z antihipertenzivnimi zdravili, ki zavirajo reninsko-angiotenzinsko-aldosteronski sistem, večinoma ne odzovejo, zato uporabe zdravila Losartan/hidroklorotiazid Krka ne priporočamo.

Koronarna srčna bolezen in možgansko-žilna bolezen

Tako kot pri drugih antihipertenzivnih zdravilih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično srčno-žilno in možgansko-žilno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali možgansko kap.

Srčno popuščanje

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem z ledvično okvaro ali brez nje obstaja, tako kot pri drugih zdravilih,

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

ki delujejo na reninsko-angiotenzinsko-aldosteronski sistem, tveganje za hudo arterijsko hipotenzijo in (pogosto akutno) ledvično okvaro.

Zožitev aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot pri drugih vazodilatatorjih je potrebna posebna previdnost pri bolnikih, z zožano aortno ali mitralno zaklopko ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Etnične razlike

Tako kot zaviralci angiotenzinske konvertaze so tudi losartan in drugi angiotenzinski antagonisti pri zniževanju krvnega tlaka pri črncih manj učinkoviti kot pri drugih rasah, verjetno zaradi večje prevalence majhnih vrednosti renina v populaciji črne rase s hipertenzijo.

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II (AIIA-ji) se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti, razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z AIIA-ji nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z AIIA-ji takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Hidroklorotiazid

Hipotenzija in neravnovesje elektrolitov/tekočin

Kot pri vsakem antihipertenzivnem zdravljenju se lahko pri nekaterih bolnikih pojavi simptomatska hipotenzija. Bolnike je treba nadzorovati, saj se lahko pojavijo klinični znaki neravnovesja tekočin ali elektrolitov, npr. zmanjšanje volumna, hiponatriemija, hipokloremične alkalozе, hipomagneziemija ali hipokaliemija, ki se lahko pojavijo med vmesno drisko ali bruhanjem.

Pri takih bolnikih je treba v primernih razmikih periodično spremljati elektrolite v serumu. V vročem vremenu se pri bolnikih z edemi lahko pojavi dilucijska hiponatriemija.

Presnovni in endokrini učinki

Zdravljenje s tiazidi lahko poslabša toleranco za glukozo. Če se to zgodi je treba prilagoditi odmerjanje antidiabetičnega zdravila, vključno z inzulinom (glejte poglavje 4.5). Med zdravljenjem s tiazidi se lahko izrazi do tedaj prikrita sladkorna bolezen.

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija z urinom, kar lahko povzroči občasno in blago povečanje koncentracije kalcija v serumu. Izrazita hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Jemanje tiazidov je treba prekiniti pred testi paratiroidne funkcije.

Diuretično zdravljenje s tiazidi lahko povzroči povečanje koncentracije holesterola in trigliceridov.

Zdravljenje s tiazidi lahko pri nekaterih bolnikih povzroči hiperurikemijo in/ali protin. Losartan zmanjšuje koncentracijo sečne kisline, zato v kombinaciji s hidroklorotiazidom ublaži hiperurikemijo, ki jo povzroči diuretik.

PI Text060851_1	- Updated:	Page 4 of 19
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Jetrna okvara

Tiazide je treba uporabljati previdno pri bolnikih z okvaro jetrnega delovanja ali napredovalo jetrno boleznijo, ker lahko povzročijo intrahepatično holestazo in zaradi manjših sprememb razmerja med tekočinami in elektroliti izzovejo jetrno komo.

Zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Krka je kontraindicirano pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Drugo

Pri bolnikih, ki jemljejo tiazide, se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije ne glede na to, ali so kdaj imeli alergije ali bronhialno astmo, ali ne. Pri uporabi tiazidov so poročali tudi o poslabšanju ali aktivaciji sistemskega eritematoznega lupusa.

Nemelanomski kožni rak

Dve epidemiološki študiji, izvedeni na podlagi podatkov registra raka za Dansko, sta pokazali, da zaradi izpostavljenosti povečanemu kumulativnemu odmerku hidroklorotiazida obstaja povečano tveganje za razvoj nemelanomskega kožnega raka (bazalnoceličnega karcinoma in ploščatoceličnega karcinoma). Učinki hidroklorotiazida, ki povzročajo občutljivost na svetlobo, bi lahko delovali kot potencialni mehanizem za nemelanomski kožni rak.

Bolniki, ki se zdravijo s hidroklorotiazidom, morajo biti obveščeni o tveganju za razvoj nemelanomskega kožnega raka, in treba jim je svetovati, naj si redno pregledujejo kožo in naj takoj obvestijo zdravnika, če najdejo kakršne koli na novo nastale sumljive kožne spremembe. Možna preventivna ukrepa za zmanjševanje tveganja za nastanek kožnega raka, ki naj se svetujeta bolnikom, sta zmanjšanje izpostavljenosti sončni svetlobi in UV-žarkom ter uporaba ustrezne zaščite v primeru izpostavljenosti. Sumljive kožne spremembe je treba čim prej pregledati, po možnosti naj se opravi tudi histološki pregled biopsij. Poleg tega bi bilo morda treba ponovo premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

Akutna toksičnost za dihala

Po uporabi hidroklorotiazida so poročali o zelo redkih hudih primerih akutne respiratorne toksičnosti, vključno s sindromom akutne dihalne stiske (ARDS - acute respiratory distress syndrome). Pljučni edem se običajno razvije v nekaj minutah do nekaj urah po zaužitju hidroklorotiazida. Simptomi ob nastopu bolezni vključujejo dispnejo, povišano telesno temperaturo, pljučno poslabšanje in hipotenzijo. Če obstaja sum na ARDS, je treba zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Krka ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Hidroklorotiazid se ne sme dajati bolnikom, pri katerih se je po zaužitju hidroklorotiazida že pojavil sindrom akutne dihalne stiske.

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni glavkom z zaprtim zakotjem

Sulfonamid ali zdravila z derivati sulfonamida lahko povzročijo preobčutljivostno reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno miopijo in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali očesno bolečino in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do nekaj tednov po začetku jemanja zdravila. Nezdravljen akutni glavkom z zaprtim zakotjem lahko povzroči trajno izgubo vida. Primarno zdravljenje je čim hitrejša prekinitev uporabe zdravila. Če se očesni tlak ne uravna, je lahko potrebno takojšnje zdravljenje z zdravili ali operativno zdravljenje. Med dejavniki tveganja za pojav akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem so lahko alergije na sulfonamide ali penicilin v anamnezi.

Pomožna snov

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila (glejte

PI Text060851_1	- Updated:	Page 5 of 19
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

poglavje 6.1).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Losartan

Poročali so, da rifampicin in flukonazol zmanjšata količino aktivnega presnovka. Klinični pomen teh interakcij ni bil ovrednoten.

Kot pri drugih zdravilih, ki zavirajo angiotenzin II ali njegove učinke, lahko sočasno jemanje diuretikov, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolaktona, triamterena, amilorida), dodatkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko zvišajo vrednosti kalija v serumu (npr. izdelki, ki vsebujejo trimetoprim), povzroči povečanje serumske koncentracije kalija. Sočasno jemanje ni priporočljivo.

Kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na izločanje natrija, se lahko zmanjša izločanje litija. Pri bolniku, ki mora sočasno z antagonistami receptorjev angiotenzina II jemati litijeve soli, je treba zato pozorno spremljati serumsko koncentracijo litija.

Če uporabljamo antagoniste angiotenzina II sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) (tj. selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino v protivnetnih odmerkih in neselektivnimi NSAID) se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II ali diuretikov in NSAID lahko poveča tveganje za poslabšanje ledvičnega delovanja, vključno z akutno ledvično odpovedjo, ter poveča serumsko koncentracijo kalija, še posebej pri bolnikih z že obstoječim oslabiljenim delovanjem ledvic. Kombinacijo je treba uporabljati previdno, še posebej pri starejših. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani. Razmisliti je treba o spremljanju ledvičnega delovanja takoj po začetku sočasnega zdravljenja in redno med njim.

Pri nekaterih bolnikih z oslabiljenim ledvičnim delovanjem, ki se zdravijo z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2, lahko sočasno jemanje antagonistov receptorjev angiotenzina II povzroči nadaljnje poslabšanje ledvičnega delovanja. Ti učinki so običajno reverzibilni.

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Druge učinkovine, ki povzročajo hipotenzijo, kot so triciklični antidepresivi, antipsihotiki, baklofen in amifostin: sočasno jemanje teh učinkovin, ki znižujejo krvni tlak, kar je lahko njihov glavni ali neželeni učinek, lahko poveča tveganje za hipotenzijo.

Sok grenivke vsebuje sestavine, ki zavirajo encime CYP450 in lahko znižajo koncentracijo aktivnega presnovka losartana, kar lahko zmanjša terapevtski učinek. Med jemanjem zdravila Losartan/hidroklorotiazid Krka se je treba izogibati uživanju soka grenivke.

Hidroklorotiazid

Zdravila, katerih sočasno jemanje lahko vpliva na tiazidne diuretike

Alkohol, barbiturati, narkotiki ali antidepresivi

Okrepijo lahko ortostatsko hipotenzijo.

PI Text060851_1	- Updated:	Page 6 of 19
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Antidiabetična zdravila (peroralna zdravila in inzulin)

Zdravljenje s tiazidi lahko vpliva na toleranco za glukozo. Nekaterim bolnikom je treba prilagoditi odmere antidiabetičnega zdravila. Metformin je treba uporabljati previdno zaradi tveganja za laktacidozo, ki jo lahko povzroči možna ledvična odpoved, povezana z jemanjem hidroklorotiazida.

Druga antihipertenzivna zdravila

Aditivni učinki.

Holestiraminske in kolestipolne smole

Absorpcija hidroklorotiazida je motena v prisotnosti smol, ki so anionski izmenjevalci. Holestiraminske in kolestipolne smole v enkratnem odmerku vežejo hidroklorotiazid in zmanjšajo njegovo absorpcijo iz prebavnega trakta, in sicer holestiraminske smole za do 85 %, kolestipolne pa za do 43 %.

Kortikosteroidi, ACTH

Povečajo pomanjkanje elektrolitov, še posebej hipokaliemijo.

Presorni amini (npr. adrenalin)

Možen je zmanjšan odziv na presorske amine, vendar ne tolikšen, da bi to oviralo njihovo uporabo.

Nedepolarizirajoči relaksanti skeletnih mišic (npr. tubokurarin)

Možen je povečan odziv na mišični relaksant.

Litij

Diuretiki zmanjšajo ledvični očistek litija in s tem zelo povečajo tveganje za toksičnost litija. Sočasne uporabe zato ne priporočamo.

Zdravila za zdravljenje protina (probenecid, sulfinpirazon in alopurinol)

Včasih je treba prilagoditi odmerjanje urikozuričnih zdravil, ker lahko hidroklorotiazid poveča količino sečne kisline v serumu. Včasih je treba povečati odmerke probenecida ali sulfinpirazona. Sočasna uporaba tiazida lahko poveča pojavnost preobčutljivostnih reakcij za alopurinol.

Antiholinergiki (npr. atropin, biperiden)

Zaradi zmanjšane motilitete prebavil in hitrosti praznjenja želodca se poveča biološka uporabnost tiazidnih diuretikov.

Citotoksična zdravila (npr. ciklofosamid, metotreksat)

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravil skozi ledvice in okrepijo njihove mielosupresivne učinke.

Salicilati

Če so odmerki salicilatov veliki, lahko hidroklorotiazid poveča toksični učinek salicilatov na osrednje živčevje.

Metildopa

Poročali so o posameznih primerih hemolitične anemije pri sočasni uporabi hidroklorotiazida in metildope.

Ciklosporin

Sočasno zdravljenje s ciklosporinom lahko poveča tveganje za hiperurikemijo in s protinom povezane zaplete.

Glikozidi digitalisa

PI Text060851_1	- Updated:	Page 7 of 19
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Tiazidi lahko povzročijo hipokaliemijo ali hipomagneziemijo, ki lahko spodbudita nastanek z digitalisom povzročene srčne aritmije.

Zdravila, na katera vplivajo spremenjene serumske koncentracije kalija

Periodično spremljanje serumske koncentracije kalija in EKG-ja priporočamo, kadar se kombinacija losartana in hidroklorotiazida uporablja z zdravili, na katera vplivajo spremembe serumske koncentracije kalija (npr. glikozidi digitalisa in antiaritmiki), in z naslednjimi zdravili, ki povzročajo torsades de pointes (ventrikularno tahikardijo), vključno z nekaterimi antiaritmiki, katere glavni povzročitelj je hipokaliemija:

- antiaritmiki razreda Ia (npr. kinidin, hidrokinidin, disopiramid),
- antiaritmiki razreda III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- nekateri antipsihotiki (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol),
- drugi (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. eritromicin, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, i.v.vinkamin).

Kalcijeve soli

Zaradi zmanjšane izločanja kalcija lahko tiazidni diuretiki povečajo serumsko koncentracijo kalcija. Če morate predpisati kalcijeve dodatke, morate spremljati serumsko koncentracijo kalcija in ustrezno prilagoditi odmere kalcija.

Vpliv na laboratorijske teste

Zaradi učinkov na presnovo kalcija lahko tiazidi vplivajo na izvid testov paratiroidne funkcije (glejte poglavje 4.4).

Karbamazepin

Tveganje za simptomatsko hiponatriemijo. Potrebno je spremljanje kliničnih in bioloških parametrov.

Jodirano kontrastno sredstvo

V primeru z diuretikom povzročene dehidracije obstaja povečano tveganje za akutno ledvično odpoved, še posebej pri velikih odmerkih jodovega pripravka. Bolnike je treba pred uporabo jodovega kontrastnega sredstva rehidrirati.

Amfotericin B (parenteralni), kortikosteroidi, ACTH, stimulirajoča odvajala ali glicirizin (nahaja se v golostebelnem sladkem korenu)

Hidroklorotiazid lahko poslabša neravnovesje elektrolitov, še posebej hipokaliemijo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Antagonisti angiotenzina II:

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšajo delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Hidroklorotiazid:

Izkušnje z jemanjem hidroklorotiazida med nosečnostjo, zlasti v prvem trimesečju, so omejene. Študije na živalih niso zadostne.

Hidroklorotiazid prehaja skozi posteljico. Na osnovi farmakološkega mehanizma delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti ogroža fetoplacentalno perfuzijo in pri plodu ali novorojenčku povzroči simptome, podobne zlatenici, motnje elektrolitskega ravnovesja in trombocitopenijo. Če koristnega učinka na potek bolezni ni, hidroklorotiazida ne smemo uporabljati za zdravljenje nosečnostnega edema, gestacijske hipertenzije ali preeklampsije, saj to lahko povzroči zmanjšanje plazemskega volumna in zmanjšanje prekrvavitve posteljice (hipoperfuzija).

Hidroklorotiazida ne smemo uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v redkih primerih, kadar ni možno drugo zdravljenje.

Dojenje

Antagonisti angiotenzina II:

Podatkov glede uporabe zdravila Losartan/hidroklorotiazid Krka med dojenjem ni na voljo, zato njegove uporabe ne priporočamo. Prednost je treba dajati alternativnim zdravilom z bolj uveljavljenim varnostnim profilom pri uporabi med dojenjem, zlasti pri novorojenčkih ali nedonošenčkih.

Hidroklorotiazid:

Hidroklorotiazid se v majhnih količinah izloča v materino mleko. Tiazidi v velikih odmerkih, ki povzročajo diurezo, lahko zavirajo nastajanje mleka. Uporabe zdravila Losartan/hidroklorotiazid Krka med dojenjem ne priporočamo. Če se zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Krka uporablja med dojenjem, je treba uporabiti najmanjši možni odmerek.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev niso izvedli. Pri vožnji ali upravljanju strojev je treba upoštevati, da se pri antihipertenzivnem zdravljenju občasno lahko pojavi omotica ali dremavost, še posebej na začetku zdravljenja ali pri povečanju odmerka.

4.8 Neželeni učinki

Našteti neželeni učinki so razvrščeni glede na organski sistem in pogostnost v skladu z naslednjim dogovorom:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

PI Text060851_1	- Updated:	Page 9 of 19
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

V kliničnih preskušanjih s kalijevim losartanatom in hidroklorotiazidom niso opazili nobenih neželenih učinkov, značilnih za to kombinacijo. Neželeni učinki so bili omejeni na tiste, ki so jih že predhodno opazili pri kalijevem losartanatu in/ali hidroklorotiazidu.

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri esencialni hipertenziji je bila omotica edini neželeni učinek, o katerem so poročali kot o z zdravilom povezanim neželenem učinku, ki se je pojavil pri 1 % ali več bolnikih, zdravljenih z losartanom in hidroklorotiazidom, in pogosteje kot pri placebo.

Poleg teh učinkov so po začetku trženja zdravila poročali še o naslednjih neželenih učinkih:

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatitis	redki
Preiskave	hiperkaliemija, zvišanje ALT	redki

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri eni od učinkovin in so lahko možni neželeni učinki zdravila Losartan/hidroklorotiazid Krka:

Losartan

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija, Henoch-Schönleinova purpura, ekhimoza, hemoliza	občasni
	trombocitopenija	neznan pogostnost
Srčne bolezni	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sternalgija, angina pectoris, AV blok II. stopnje, cerebrovaskularni dogodek, miokardni infarkt, palpitanje, aritmije (atrijska fibrilacija, sinusna bradikardija, tahikardija, ventrikularna tahikardija, fibrilacija ventriklov)	občasni
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vrtočlavlja, tinitus	občasni
Očesne bolezni	zamegljen vid, pekoč občutek/občutek zbadanja v očesu, konjunktivitis, zmanjšana ostrina vida	občasni
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, navzea, diareja, dispepsija	pogosti
	konstipacija, zobobol, suha usta, flatulenca, gastritis, bruhanje, obstipacija	občasni
	pankreatitis	neznan pogostnost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, utrujenost, bolečina v prsnem košu	pogosti
	edem obraza, edem, zvišana telesna	občasni

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	temperatura	
	gripi podobni simptomi, splošno slabo počutje	neznana pogostnost
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	nenormalno delovanje jeter	neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost: anafilaktične reakcije, angioedem vključno z otekanjem grla in glotisa, zaradi česar se zožijo dihalne poti, in/ali otekanjem obraza, ustnic, žrela in/ali jezika; pri nekaterih od teh bolnikov so v preteklosti poročali o angioedemu v povezavi z jemanjem drugih zdravil, vključno z zaviralci ACE	redki
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija, protin	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični krči, bolečina v hrbtu, bolečina v nogi, mialgija	pogosti
	bolečina v roki, otekanje sklepov, bolečina v kolenu, mišično-skeletne bolečine, bolečina v rami, okornost, artralgijska, artritis, bolečina v kolku, fibromialgija, šibkost mišic	občasni
	rabdomioliza	neznana pogostnost
Bolezni živčevja	glavobol, omotica	pogosti
	nervoznost, parestezija, periferna nevropatija, tremor, migrena, sinkopa	občasni
	disgevizija	neznana pogostnost
Psihiatrične motnje	nespečnost	pogosti
	anksioznost, anksiozne motnje, panične motnje, zmedenost, depresija, nenormalne sanje, motnje spanja, zaspanost, motnje spomina	občasni
Bolezni sečil	ledvična okvara, ledvična odpoved	pogosti
	nokturija, pogosto uriniranje, okužba urinarnega trakta	občasni
Motnje reprodukcije in dojk	zmanjšan libido, erektilna disfunkcija/impotenca	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj, okužba zgornjih dihal, zamašen nos, sinuzitis, težave s sinusi	pogosti
	nelagodje v žrelu, faringitis, laringitis, dispneja, bronhitis, epistaksa, rinitis, respiratorna kongestija	občasni
Bolezni kože in podkožja	alopecija, dermatitis, suha koža, eritem, zardevanje, fotosenzitivnost, srbenje, izpuščaji, urtikarija, znojenje	občasni
Žilne bolezni	vaskulitis	občasni
	od odmerka odvisni ortostatski	neznana pogostnost

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	učinki	
Preiskave	hiperkaliemija, blago znižan hematokrit in hemoglobin, hipoglikemija	pogosti
	blago zvišanje sečnine in kreatinina v serumu	občasni
	zvišanje jetrnih encimov in bilirubina	zelo redki
	hiponatriemija	neznana pogostnost

Hidroklorotiazid

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom) ¹	neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitična anemija, levkopenija, purpura, trombocitopenija	občasni
Bolezni imunskega sistema	anafilaktična reakcija	redki
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija, hiperglikemija, hiperurikemija, hipokaliemija, hiponatriemija	občasni
Psihiatrične motnje	nespečnost	občasni
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti
Očesne bolezni	prehodno zamegljen vid, ksantopsija	občasni
	akutna miopija	neznana pogostnost
	akutni glavkom z zaprtim zakotjem	neznana pogostnost
	odstop žilnice	neznana pogostnost
Žilne bolezni	nekrotizirajoči angiitis (vaskulitis, kožni vaskulitis)	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dihalna stiska vključno s pljučnico in pljučnim edemom	občasni
	sindrom akutne dihalne stiske (ARDS) (glejte poglavje 4.4)	zelo redki
Bolezni prebavil	vnetje žleze slinavke, krči, draženje želodca, navzea, bruhanje, diareja, konstipacija	občasni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zlatenica (intrahepatična holestaza), pankreatitis	občasni
Bolezni kože in podkožja	fotosenzitivnost, urtikarija, toksična epidermalna nekroliza	občasni
	kožni eritematozni lupus	neznana pogostnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični krči	občasni
Bolezni sečil	glikozurija, intersticijski nefritis, motnje delovanja ledvic, ledvična odpoved	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zvišana telesna temperatura, omotica	občasni

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

¹ Nemelanomski kožni rak: Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

O zdravljenju prevelikega odmerjanja zdravila Losartan/hidroklorotiazid Krka nimamo specifičnih informacij. Zdravljenje je simptomatsko in podporno. Zdravljenje z zdravilom Losartan/hidroklorotiazid Krka je treba prekiniti in bolnika natančno opazovati. Priporočeni ukrepi zajemajo izzivanje bruhanja, če je bilo zdravilo zaužito pred kratkim, ter uravnavo dehidracije, elektrolitskega neravnovesja, hepatične kome in hipotenzije po ustaljenih metodah.

Losartan

Podatkov o prevelikem odmerjanju pri ljudeh je malo. Najverjetnejša simptoma prevelikega odmerjanja bi bila hipotenzija in tahikardija; bradikardija bi se lahko pojavila zaradi parasimpatične (vagalne) stimulacije. Če bi se pojavila simptomatska hipotenzija, je potrebno podporno zdravljenje.

S hemodializo ne moremo odstraniti niti losartana niti njegovega aktivnega presnovka.

Hidroklorotiazid

Najpogostejši znaki in simptomi, ki so jih opazili, so tisti, ki jih povzročata zmanjšana količina elektrolitov (hipokaliemija, hipokloremija, hiponatriemija) in dehidracija zaradi močne diureze. Če je bolnik vzel tudi digitalis, lahko hipokaliemija izzove srčne aritmije.

Količine hidroklorotiazida, ki se odstrani s hemodializo, niso ugotovili.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II in diuretiki, oznaka ATC: C09DA01

Losartan in hidroklorotiazid

Učinkovini losartan/hidroklorotiazid imata aditivni učinek na zniževanje krvnega tlaka, saj ga v kombinaciji znižata bolj kot vsaka učinkovina posebej. Domnevajo, da je ta učinek posledica komplementarnega delovanja obeh učinkovin. Rezultat diuretičnega delovanja hidroklorotiazida je povečanje plazemske reninske aktivnosti in izločanje aldosterona, zmanjšanje koncentracije kalija v serumu in povečanje koncentracije angiotenzina II. Losartan zavira vse fiziološko pomembne učinke

PI Text060851_1	- Updated:	Page 13 of 19
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

angiotenzina II in z zaviranjem aldosterona lahko zmanjša izgubo kalija, ki jo povzroči diuretik.

Losartan ima blag in prehodni urikozurični učinek, hidroklorotiazid pa zmeroma poveča koncentracijo sečne kisline. Kombinacija losartana in hidroklorotiazida znižuje hiperurikemijo, ki jo je povzročil diuretik.

Antihipertenzivni učinek kombinacije losartan/hidroklorotiazid traja 24 ur. V kliničnih študijah, ki so trajale najmanj eno leto, se antihipertenzivni učinek med rednim zdravljenjem ni zmanjšal. Zdravljenje z losartanom in hidroklorotiazidom kljub pomembnemu znižanju krvnega tlaka ni klinično pomembno vplivalo na srčno frekvenco. V kliničnih preskušanjih se je po 12-tedenskem zdravljenju s kombinacijo 50 mg losartana in 12,5 mg hidroklorotiazida diastolični krvni tlak, izmerjen sede tik pred naslednjim odmerkom, znižal za povprečno 13,2 mm Hg.

Kombinacija losartan/hidroklorotiazid učinkovito znižuje krvni tlak pri moških in ženskah, pri črncih in drugih rasah, pri mlajših (< 65 let) in starejših (≥ 65 let) bolnikih in je primerna za vse stopnje hipertenzije.

Losartan

Losartan je sintetični peroralni antagonist angiotenzina II (tipa AT₁). Angiotenzin II, močan vazokonstriktor, je primarni aktivni hormon reninsko-angiotenzinskega sistema in je pomemben dejavnik v patofiziologiji hipertenzije. Veže se na receptorje AT₁, ki so v številnih tkivih (npr. v gladkih mišicah krvnih žil, nadledvični žlezi, ledvicah in srcu), in sproži več pomembnih bioloških učinkov, vključno z vazokonstrikcijo in sproščanjem aldosterona. Angiotenzin II pospešuje tudi proliferacijo gladkomišičnih celic.

Losartan selektivno blokira receptor AT₁. Losartan in njegov farmakološko aktivni karboksikislinski presnovek E-3174 *in vitro* in *in vivo* blokirata vse fiziološko pomembne učinke angiotenzina II, ne glede na njegov izvor ali sintezno pot.

Losartan nima agonističnega učinka niti ne zavira drugih hormonskih receptorjev ali ionskih kanalov, pomembnih za uravnavanje srčno-žilnega delovanja. Prav tako ne zavira ACE (kininaze II), encima, ki razgrajuje bradikinin. Posledično ne okrepi z bradikininom povezanih neželenih učinkov.

Odsotnost negativne povratne zveze angiotenzina II na izločanje renina med dajanjem losartana povzroči povečano aktivnost renina v plazmi, ta pa povzroči povečanje plazemske koncentracije angiotenzina II. Kljub temu povečanju se ohranjata antihipertenzivna aktivnost in zmanjševanje plazemske koncentracije aldosterona, kar kaže na učinkovito blokado receptorjev za angiotenzin II. Po prekinitvi zdravljenja z losartanom so aktivnost renina v plazmi in vrednosti angiotenzina II v 3 dneh padle na začetne vrednosti.

Losartan in njegov osnovni aktivni presnovek imata precej večjo afiniteto za receptor AT₁ kot za receptor AT₂. Aktivni presnovek je 10- do 40-krat bolj aktiven kot losartan (enaka količina).

V študiji, zasnovani posebej za oceno pojavnosti kašlja pri bolnikih, zdravljenih z losartanom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z zaviralci ACE, je bila pojavnost kašlja pri bolnikih, ki so prejeli losartan ali hidroklorotiazid podobna in pomembno manjša kot pri bolnikih, zdravljenih z zaviralcem ACE. Poleg tega je skupna analiza 16 dvojno slepih kliničnih preskušanj s 4.131 bolniki pokazala, da je bila pojavnost kašlja iz spontanega poročila pri bolnikih, zdravljenih z losartanom, podobna (3,1-odstotna) kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (2,6-odstotna) ali hidroklorotiazid (4,1-odstotna), medtem ko je bila pojavnost pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce ACE, 8,8-odstotna.

Pri bolnikih s hipertenzijo in proteinurijo, ki nimajo sladkorne bolezni, kalijev losartanat pomembno zmanjša proteinurijo, frakcijsko izločanje albumina in IgG. Losartan ne spremeni hitrosti glomerulne filtracije, zmanjša pa frakcijo filtracije. Na splošno losartan zmanjša koncentracijo sečne kisline v

PI Text060851 1	- Updated:	Page 14 of 19
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

serumu (običajno < 0,4 mg/dl). Ta učinek je bil pri kronični terapiji trajen.

Losartan ne vpliva na avtonomne reflekse in nima trajnega učinka na količino noradrenalina v plazmi.

Pri bolnikih s popuščanjem levega prekata je losartan v odmerkih 25 mg in 50 mg povzročil pozitivne hemodinamične in nevrohormonske učinke, za katere so bili značilni povečanje srčnega indeksa, zmanjšanje pljučnega kapilarnega zagozditvenega tlaka, sistemskega vaskularnega upora, povprečnega sistemskega arterijskega tlaka in srčne frekvence ter znižanje ravni cirkulirajočega aldosterona oz. noradrenalina. Pojav hipotenzije je bil pri teh bolnikih s srčnim popuščanjem odvisen od odmerka.

Študije hipertenzije

V nadzorovanih kliničnih študijah je losartan v odmerkih enkrat na dan pri bolnikih z blago do zmerno esencialno hipertenzijo statistično pomembno znižal sistolični in diastolični krvni tlak. Meritve krvnega tlaka 24 ur po odmerku so v primerjavi z meritvami 5 do 6 ur po odmerku pokazale 24-urno znižanje krvnega tlaka; ohranjen je bil naravni vsakodnevni ritem. Znižanje krvnega tlaka ob koncu odmernega intervala je znašalo približno 70 do 80 % učinka, ki so ga opazili 5 do 6 ur po odmerku.

Prekinitev jemanja losartana pri bolnikih s hipertenzijo ni povzročila nenadnega dviga krvnega tlaka (povratni odziv). Kljub znatnemu znižanju krvnega tlaka losartan ni imel klinično pomembnega vpliva na srčno frekvenco.

Losartan je enako učinkovit pri zdravljenju bolnikov s hipertenzijo moškega in ženskega spola, tako mlajših (mlajših od 65 let) kot starejših.

Raziskava LIFE

Raziskava LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension*) je bila randomizirana trojno slepa študija s primerjalnim zdravilom. V njej je sodelovalo 9193 bolnikov s hipertenzijo s hipertrofijo levega prekata, potrjeno z EKG-jem, starih od 55 do 80 let. Bolnike so randomizirali tako, da so enkrat na dan dobivali 50 mg losartana ali 50 mg atenolola. Če ciljnega krvnega tlaka (< 140/90 mm Hg) niso dosegli, so najprej dodali hidroklorotiazid (12,5 mg), potem pa so, če je bilo potrebno, povečali odmerek losartana ali atenolola na 100 mg enkrat na dan. Da bi dosegli ciljni krvni tlak, so, če je bilo potrebno, dodali še druge antihipertenzive, razen zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzina II ali beta zaviralcev.

Spremljanje je trajalo povprečno 4,8 leta.

Primarna opazovana dogodka sta bila srčno-žilna obolevnost in umrljivost, merjena z zmanjšanjem sestavljene pojavnosti smrti zaradi srčno-žilnih zapletov, možganske kapi in miokardnega infarkta. Krvni tlak se je pomembno znižal na podobno raven v obeh skupinah. Zdravljenje z losartanom je tveganje za primarni sestavljeni opazovani dogodek v primerjavi z atenololom zmanjšalo za 13 % ($p = 0,021$; 95-odstotni interval zaupanja 0,77–0,98). To so prisodili predvsem zmanjšanju pogostosti možganske kapi. Zdravljenje z losartanom je tveganje za možgansko kap v primerjavi z atenololom zmanjšalo za 25 % ($p = 0,001$; 95-odstotni interval zaupanja 0,63–0,89). Deleži smrti zaradi srčno-žilnih vzrokov in miokardnega infarkta v teh dveh skupinah niso bili pomembno različni.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

PI Text060851 1	- Updated:	Page 15 of 19
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja tiazidnih diuretikov ni popolnoma znan, vplivajo pa na renalni tubularni mehanizem reabsorpcije elektrolitov in tako neposredno povečujejo izločanje natrija in klorida v približno enakih količinah. Hidroklorotiazid z diuretičnim učinkom zmanjša plazemski volumen, s posledičnim povečanjem kalija v seču in zmanjšanjem bikarbonata poveča reninsko aktivnost v plazmi in izločanje aldosterona ter zmanjša koncentracijo kalija v serumu. Reninsko-aldosteronsko zanko uravnava angiotenzin II, zato sočasna uporaba antagonista receptorjev angiotenzina II zaustavi izgubljanje kalija, povezano s tiazidnimi diuretiki.

Po peroralni uporabi se diureza začne v 2 urah, največja je v 4 urah, traja pa 6 do 12 ur. Antihipertenzivni učinek traja do 24 ur.

Nemelanomski kožni rak

Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom. Ena od študij je vključevala 71.533 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 8.629 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom, ki so jih primerjali s kontrolnim vzorcem 1.430.833 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 172.462 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom. Veliki odmerki hidroklorotiazida (kumulativno ≥ 50.000 mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obetov (OR) 1,29 (95-odstotni IZ: 1,23–1,35) za bazalnocelični karcinom in 3,98 (95-odstotni IZ: 3,68–4,31) za ploščatocelični karcinom. Pokazalo se je jasno razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom nanj, tako pri bazalnoceličnem karcinomu kot pri ploščatoceličnem karcinomu. Druga študija je pokazala možno povezavo med rakom ustnice (ploščatoceličnim karcinomom) in izpostavljenostjo hidroklorotiazidu. S pomočjo strategije vzorčenja iz tveganih populacij so primerjali 633 primerov raka ustnice s kontrolno populacijo 63.067 bolnikov. Razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom so dokazali s tem, da se je prilagojeni OR z 2,1 (95-odstotni IZ: 1,7–2,6), zvišal na 3,9 (3,0–4,9) pri velikih odmerkih (~ 25.000 mg) in celo na 7,7 (5,7–10,5) pri največjih kumulativnih odmerkih (~ 100.000 mg) (glejte tudi poglavje 4.4).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Losartan

Po peroralnem zaužitju se losartan dobro absorbira. Pri presnovi prvega prehoda nastajajo aktivni karboksikislinski presnovek in ostali neaktivni presnovki. Sistemska biološka uporabnost losartana je približno 33-odstotna. Povprečne največje koncentracije losartana in njegovega aktivnega presnovka

PI Text060851 1	- Updated:	Page 16 of 19
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

so dosežene po 1 uri oz. po 3 do 4 urah. Zaužitje zdravila med standardiziranim obrokom ni imelo nobenega klinično pomembnega vpliva na plazemski koncentracijski profil losartana.

Porazdelitev

Losartan

99 % losartana in njegovega aktivnega presnovka ali več se veže na plazemske beljakovine, predvsem na albumin. Volumen porazdelitve losartana je 34 litrov. Študije pri podganah kažejo, da skozi krvno-možgansko bariero prehaja zelo malo losartana, če sploh.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid prehaja skozi posteljico, vendar ne skozi krvno-možgansko pregrado in se izloča v materino mleko.

Biotransformacija

Losartan

Približno 14 % intravensko ali peroralno danega odmerka losartana se pretvori v njegov aktivni presnovek. Radioaktivnost plazme po peroralni in intravenski aplikaciji s ¹⁴C označenega losartana pripisujejo predvsem losartanu in njegovemu aktivnemu presnovku. V študijah so minimalno pretvorbo losartana v njegov aktivni presnovek opazili pri približno enem odstotku posameznikov.

Poleg aktivnega presnovka se tvorijo tudi neaktivni presnovki, vključno z dvema večjima, ki nastaneta s hidroksilacijo butilne stranske verige, in enim manjšim presnovkom, N-2 tetrazol glukuronidom.

Izločanje

Losartan

Plazemski očistek losartana je približno 600 ml/min, njegovega aktivnega presnovka pa 50 ml/min. Ledvični očistek losartana je približno 74 ml/min, njegovega aktivnega presnovka pa približno 26 ml/min. Približno 4 % peroralnega odmerka losartana se nespremenjenega izloči v seču, približno 6 % pa se ga izloči z urinom v obliki aktivnega presnovka. Farmakokinetika losartana in njegovega aktivnega presnovka je za peroralne oblike kalijevega losartanata v odmerku do 200 mg linearna.

Plazemske koncentracije losartana in njegovega aktivnega presnovka po peroralnem odmerjanju padajo poliekspontno, pri čemer je končni razpolovni čas losartana približno 2 uri, njegovega aktivnega presnovka pa 6 do 9 ur. Pri odmerku 100 mg enkrat na dan se niti losartan niti njegov aktivni presnovek v plazmi ne kopičita pomembno.

K izločanju losartana in njegovih presnovkov prispevata tako izločanje z žolčem kot skozi ledvice. Po peroralnem ali intravenskem odmerku s ¹⁴C označenega losartana izmerimo v urinu odraslega človeka 35-odstotno radioaktivnost, v blatu pa 58-odstotno.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se ne presnavlja, ampak se hitro izloči skozi ledvice. Po najmanj 24-urnem spremljanju plazemskih koncentracij so opazili spremenljiv plazemski razpolovni čas, in sicer od 5,6 do 14,8 ure. Najmanj 61 % peroralnega odmerka se izloči nespremenjenega v 24 urah.

Značilnosti bolnikov

Losartan - hidroklorotiazid

Plazemske koncentracije losartana in njegovega aktivnega presnovka ter absorpcija hidroklorotiazida se pri starejših bolnikih s hipertenzijo in pri mladih bolnikih s hipertenzijo niso pomembno

PI Text060851_1	- Updated:	Page 17 of 19
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

razlikovale.

Losartan

Pri bolnikih z blago do zmerno alkoholno jetrno cirozo so bile plazemske koncentracije losartana in njegovega aktivnega presnovka po peroralnem jemanju 5- in 1,7-krat večje kot pri mladih moških prostovoljcih.

Farmakokinetične študije so pokazale, da se vrednost AUC losartana pri japonskih zdravih moških in zdravih moških, ki niso Japonci, ne razlikuje. Vendar pa kaže, da se vrednost AUC karboksilinskega presnovka (E-3174) pri teh dveh skupinah razlikuje, s približno 1,5-krat višjo izpostavljenostjo pri japonskih moških v primerjavi z moškimi, ki niso Japonci. Klinična pomembnost teh rezultatov ni znana.

S hemodializo ne moremo odstraniti niti losartana niti njegovega aktivnega presnovka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki, ki izhajajo iz običajnih študij splošne farmakologije in genotoksičnosti, ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Toksični potencial kombinacije losartana in hidroklorotiazida so ovrednotili v študijah kronične toksičnosti, ki so trajale do šest mesecev, pri podganah in psih, ki so jim kombinacijo dajali peroralno. Spremembe, ki so jih opazili v teh študijah s kombinacijo, so večinoma nastale zaradi losartana. Kombinacija losartana in hidroklorotiazida je povzročila zmanjšanje eritrocitnih parametrov (števila eritrocitov, hemoglobina, hematokrita), povečanje količine dušika sečnine v serumu, zmanjšanje teže srca (brez histološke povezave) in spremembe v prebavilih (poškodbe sluznice, razjede, erozije in krvavitve).

Pri podganah ali kuncih, ki so prejeli kombinacijo losartana in hidroklorotiazida, niso odkrili teratogenosti. Pri podganah so škodljive učinke na plod, ki so se pokazali z rahlim povečanjem pojavnosti odvečnih reber v generaciji F₁, opazili pri samicah, ki so jih zdravili pred brejostjo in med njo. V študijah z losartanom so se neželeni fetalni in neonatalni učinki, ki so vključevali toksičnost za ledvice in smrt ploda, pojavili pri brejih podganah, če so jim kombinacijo losartana in hidroklorotiazida dajali med visoko brejostjo in/ali dojenjem.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

predgelirani koruzni škrob
mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza
makrogol 4000
kinolinsko rumeno (E104)
smukec
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

PI Text060851_1	- Updated:	Page 18 of 19
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC/PVDC-folija, Al-folija), škatla

Velikosti pakiranj: 10, 28, 30, 50, 56, 60, 90 in 98 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/12/02315/001-018

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. 3. 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 9. 3. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28. 8. 2023