

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

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg kalijevega losartanata, kar ustreza 91,52 mg losartana, in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

- laktoza: 83,98 mg/tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tablete so bele, ovalne, izbočene, filmsko obložene tablete, velikosti 8 mm x 13 mm in debeline 4,4 do 5,1 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 nadzorovan.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Hipertenzija

Kombinacija losartana in hidroklorotiazida ni namenjena za začetno zdravljenje, ampak bolnikom, pri katerih krvni tlak samo s kalijevim losartanatom ali samo s hidroklorotiazidom ni ustrezno nadzorovan.

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

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

Običajni vzdrževalni odmerek fiksne kombinacije losartana in hidroklorotiazida je ena tableta po 50 mg losartana in 12,5 mg hidroklorotiazida enkrat na dan.

Bolnikom, ki se na odmerek 50 mg losartana in 12,5 mg hidroklorotiazida ne odzivajo ustrezno, lahko odmerek povečate na eno tableto po 100 mg losartana in 25 mg hidroklorotiazida enkrat na dan. Največji odmerek je ena tableta po 100 mg losartana in 25 mg hidroklorotiazida enkrat na dan.

PI Text059719_1	- Updated:	Page 1 of 20
-----------------	------------	--------------

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

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

Zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Krka 100 mg/12,5 mg (100 mg losartana in 12,5 mg hidroklorotiazida) je na voljo za bolnike, ki ob zdravljenju z odmerkom 100 mg losartana potrebujejo dodaten nadzor krvnega tlaka.

Uporaba pri bolnikih z ledvično okvaro in bolnikih na hemodializi

Bolnikom z zmerno ledvično okvaro (tj. s kreatininskim očistkom 30–50 ml/min) začetnega odmerka ni treba prilagoditi.

Kombinacije losartana in hidroklorotiazida ne priporočamo bolnikom na hemodializi.

Tablet, ki vsebuje losartan in hidroklorotiazid, ne smejo jemati bolniki s hudo ledvično okvaro (tj. s kreatininskim očistkom < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.3).

Uporaba pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom

Pred uporabo tablet z losartanom in s hidroklorotiazidom je treba pozdraviti zmanjšanje intravaskularnega volumna in/ali koncentracije natrija.

Uporaba pri bolnikih z jetrno okvaro

Zdravilo z losartanom in s hidroklorotiazidom 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 pri otrocih in mladostnikih ni, zato se kombinacija losartana in hidroklorotiazida pri njih ne sme uporabljati.

Način uporabe

Zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Krka se lahko jemlje skupaj 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 losartan, 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).

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Losartan

Angioedem

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

Hipotenzija in zmanjšan intravaskularni volumen

Simptomatska hipotenzija, posebej po prvem odmerku, se lahko pojavi pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom in/ali zmanjšano količino natrija zaradi zdravljenja z velikimi odmerki diuretikov, diete z omejitvijo količine soli v hrani, driske ali bruhanja. Pred začetkom jemanja tablet Losartan/hidroklorotiazid Krka je treba ta stanja pozdraviti (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 pozorno spremljati plazemske koncentracije kalija ter kreatininski očistek, še posebej pri bolnikih s srčnim popuščanjem in kreatininskim očistkom od 30 do 50 ml/min.

Sočasne uporabe diuretikov, ki varčujejo s kalijem, 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 previdno uporabljati. 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 že obstoječim poslabšanjem ledvičnega delovanja).

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

Presaditev ledvice

Izkušenj pri bolnikih z nedavno presaditvijo ledvice ni.

Primarni hiperaldosteronizem

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

Koronarna srčna bolezen in možgansko-žilna bolezen

Tako kot pri drugih antihipertenzivih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično

PI Text059719 1	- Updated:	Page 3 of 20
-----------------	------------	--------------

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

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

Zožanje 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 so opazili za zaviralce angiotenzinske konvertaze so tudi losartan in drugi angiotenzinski antagonisti pri zmanjševanju krvnega tlaka pri črni rasi manj učinkoviti kot pri ostalih rasah; verjetno zaradi velike pojavnosti nizkih vrednosti renina v črnski populaciji bolnikov s hipertenzijo.

Nosečnost

Zdravljenje z antagonisti angiotenzina II (AIIA-ji) se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba 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 ter neravnovesje elektrolitov in tekočin

Kot pri vsakem antihipertenzivnem zdravljenju se tudi pri tem lahko pri nekaterih bolnikih pojavi simptomatska hipotenzija. Bolnike je treba nadzorovati zaradi morebitnega pojava kliničnih znakov neravnovesja tekočin ali elektrolitov, npr. zmanjšanja volumna, hiponatriemije, hipokloremične alkalozе, hipomagneziemije ali hipokaliemije, ki se lahko pojavijo med vmesno drisko ali bruhanjem. Pri teh bolnikih je treba v primernih intervalih 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. V tem primeru je treba prilagoditi odmerjanje antidiabetičnega zdravila, vključno z insulinom (glejte poglavje 4.5). Med zdravljenjem s tiazidi se lahko prikaže do tedaj prikrita sladkorna bolezen.

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija v urin, kar lahko povzroči občasno in rahlo zvišanje kalcija v serumu. Znatna hiperkalcemija je lahko pokazatelj skritega hiperparatiroidizma. Jemanje tiazidov je treba prekiniti pred izvedbo testov paratiroidne funkcije.

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

PI Text059719 1	- Updated:	Page 4 of 20
-----------------	------------	--------------

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

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

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).

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 ponovno 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 prekinitvev 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.

Drugo

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

Pomožna snov

PI Text059719_1	- Updated:	Page 5 of 20
-----------------	------------	--------------

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

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila (glejte 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 sočasna uporaba 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 zvišanje vrednosti kalija v serumu. Sočasna uporaba ni priporočljiva.

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 tudi serumsko koncentracijo litija.

Če se antagonistami angiotenzina II uporabljajo sočasno z nesteroidnimi antirevmatiki (NSAR) (tj. selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino v protivnetnih odmerkih) in neselektivnimi NSAR-i se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II ali diuretikov in NSAR-ov lahko poveča tveganje za poslabšanje ledvične funkcije, vključno z akutno ledvično odpovedjo, ter poveča količino kalija v serumu, še posebej pri bolnikih z že obstoječim slabim delovanjem ledvic. Kombinacijo je treba uporabljati previdno, še posebej pri starejših. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani. Razmisliti je treba o kontroli delovanja ledvic takoj po začetku zdravljenja in občasno tekom zdravljenja.

Pri nekaterih bolnikih z oslabljenim ledvičnim delovanjem, ki se zdravijo z nesteroidnimi antirevmatiki, 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 zmanjšanega 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, amifostin: sočasno jemanje teh učinkovin, ki znižujejo krvni tlak (in je to 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

Pri sočasni uporabi lahko na tiazidne diuretike vplivajo naslednja zdravila:

Alkohol, barbiturati, narkotiki ali antidepresivi

PI Text059719 1	- Updated:	Page 6 of 20
-----------------	------------	--------------

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

Okrepijo lahko ortostatsko hipotenzijo.

Antidiabetična zdravila (peroralna zdravila in inzulin)

Zdravljenje s tiazidi lahko vpliva na toleranco za glukozo. Lahko je potrebna prilagoditev odmerka antidiabetičnega zdravila. Metformin je treba uporabljati previdno zaradi tveganja za laktacidozo, ki jo lahko povzroči možna ledvična odpoved, povezana s hidroklorotiazidom.

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)

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

Antiholinergiki (npr. atropin, biperiden)

Povečanje biološke uporabnosti tiazidnih diuretikov zaradi zmanjšane motilitete prebavil in hitrosti praznjenja želodca.

Citotoksična zdravila (npr. ciklofosfamid, 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.

PI Text059719_1	- Updated:	Page 7 of 20
-----------------	------------	--------------

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

Glikozidi digitalisa

S tiazidi povzročena hipokaliemija ali hipomagneziemija lahko vzpodbudi nastanek z digitalisom povzročenih srčnih aritmij.

Zdravila, na katera vplivajo spremenjene vrednosti kalija v serumu

Periodično spremljanje vrednosti kalija v serumu in EKG priporočamo, kadar se losartan/hidroklorotiazid uporablja z zdravili, na katera vplivajo spremembe količine kalija v serumu (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, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vinkamin i.v.)

Kalcijeve soli

Tiazidni diuretiki lahko povečajo količino kalcija v serumu zaradi njegovega zmanjšane izločanja. Če morate predpisati dodatke kalcija, morate spremljati količino kalcija v serumu ter 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 poglavji 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 kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov

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

angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim 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 (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnija, 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 s hidroklorotiazidom med nosečnostjo, še posebej v prvem trimesečju je malo. Študije na živalih ne zadostujejo.

Hidroklorotiazid prehaja skozi posteljico. Glede na farmakološki mehanizem delovanja lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju ogrozi fetoplacentarno perfuzijo in pri plodu ali novorojenčku povzroči simptome, podobne zlatenici, motnje ravnovesja elektrolitov in trombocitopenijo.

Hidroklorotiazid se ne sme uporabljati za zdravljenje edemov v nosečnosti, nosečniške hipertenzije ali preeklampsije zaradi nevarnosti za zmanjšanje volumna plazme in placentne hipoperfuzije brez koristnega učinka na potek bolezni.

Hidroklorotiazid se ne sme uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah razen v redkih primerih, kjer ne moremo uporabiti drugega alternativnega zdravljenja.

Dojenje

Antagonisti angiotenzina II:

Podatkov o jemanju zdravila Losartan/hidroklorotiazid Krka med dojenjem ni na voljo, zato njegove uporabe ne priporočamo. Prednost je treba dati alternativnemu zdravljenju z bolj uveljavljenim varnostnim profilom med dojenjem, predvsem pri dojenju novorojenčkov ali nedonošenčkov.

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.

PI Text059719_1	- Updated:	Page 9 of 20
-----------------	------------	--------------

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

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in razvrščeni po pogostnosti (pričakovano število bolnikov, ki bodo doživeli neželen učinek) v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

V kliničnih preizkušanjih 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 kontroliranih kliničnih preizkušanjih esencialne hipertenzije 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 bolnikov, zdravljenih z losartanom in s hidroklorotiazidom, in pogosteje kot pri placebo.

Poleg teh učinkov so po prihodu zdravila na trg poročali še o naslednjih neželenih učinkih:

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

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, ki so jih opazili pri zdravljenju z eno od učinkovin in bi lahko bili možni neželeni učinki kombinacije kalijevega losartanata in hidroklorotiazida:

Losartan

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija, Henoch-Schönleinova purpura, ekhimoza, hemoliza	občasni
	trombocitopenija	neznana pogostnost
Srčne bolezni	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sternalgija, angina pectoris, AV blok II. stopnje, cerebrovaskularni dogodek, miokardni infarkt, palpitacije, aritmije (atrijska fibrilacija, sinusna bradikardija, tahikardija, ventrikularna tahikardija, fibrilacija ventriklov)	občasni
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vrtočlavlava, tinitus	občasni
Očesne bolezni	zamegljen vid, pekoč občutek/občutek zbadanja v očesu, konjunktivitis, zmanjšana ostrina vida	občasni

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

Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, navzea, diareja, dispepsija	pogosti
	konstipacija, zobobol, suha usta, flatulenca, gastritis, bruhanje, obstipacija	občasni
	pankreatitis	neznana pogostnost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, utrujenost, bolečina v prsnem košu	pogosti
	edem obraza, edem, zvišana telesna temperatura	občasni
	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, artralgija, 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

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

	nelagodje v žrelu, faringitis, laringitis, dispneja, bronhitis, epistaksa, rinitis, respiratorna kongestija	občasni
Bolezni kože in podkožja	alopecija, dermatitis, suha koža, eritem, zardevanje, fotosenzitivnost, srbenje, izpuščaj, urtikarija, znojenje	občasni
Žilne bolezni	vaskulitis	občasni
	ortostatski učinki odvisni od odmerka	neznana pogostnost
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)	neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitična anemija, levkopenija, purpura, trombocitopenija	občasni
Bolezni imunskega sistema	anafilaški 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	občasni

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

	epidermalna nekroliza	
	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

Opis izbranih neželenih reakcij

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 skrbno opazovati. Priporočeni ukrepi zajemajo izzivanje bruhanja, če je bilo zdravilo zaužito pred kratkim, ter korekcijo dehidracije, elektrolitskega neravnovesja, hepatične kome in hipotenzije po ustaljenih metodah.

Losartan

Podatkov o prevelikem odmerjanju pri ljudeh je malo. Najverjetnejša simptoma bi bila hipotenzija in tahikardija; bradikardija se lahko pojavi 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.

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

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 ter znižanje serumske koncentracije kalija in povečanje koncentracije angiotenzina II. Losartan zavira vse fiziološko pomembne učinke angiotenzina II in z zaviranjem aldosterona lahko zmanjša izgubo kalija, ki jo povzroči diuretik.

Losartan ima blag in prehodni urikozurčni učinek, hidroklorotiazid pa zmerno poveča koncentracijo sečne kisline. Tako kombinacija losartana in hidroklorotiazida znižuje hiperurikemijo, ki jo je povzročil diuretik.

Antihipertenzivni učinek kombinacije losartan/hidroklorotiazid se vzdržuje 24 ur. V kliničnih študijah, ki so trajale vsaj eno leto, se je med rednim zdravljenjem antihipertenzivni učinek vzdrževal. 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 črni rasi in ostalih rasah, pri mlajših (< 65 let) in starejših (≥ 65 let) bolnikih in je primerno 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

PI Text059719 1	- Updated:	Page 14 of 20
-----------------	------------	---------------

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

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 preizkušanj s 4.131 bolniki pokazala, da je bila pojavnost kašlja iz spontanih poročil 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 serumu (običajno < 0,4 mg/dl). Ta učinek je bil pri kronični terapiji trajen.

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

Pri bolnikih s popuščanjem levega prekata so 25-mg in 50-mg odmerki losartana povzročili pozitivne hemodinamične in nevrohormonske učinke, za katere so bili značilni povečanje srčnega indeksa, zmanjšanje pljučnega kapilarnega zagozditvenega tlaka, systemskega vaskularnega upora, povprečnega systemskega 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 kontroliranih 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 povratnega dviga krvnega tlaka. Kljub znatnemu znižanju krvnega tlaka losartan ni imel nobenega 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.

Študija LIFE

Študija LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension – Zdravljenje z losartanom za zmanjšanje končnih opazovanih dogodkov pri bolnikih s hipertenzijo) 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 antagonistov.

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

Spremljanje je trajalo povprečno 4,8 leta.

Primarna opazovana dogodka sta bila srčno-žilna obolenost in umrljivost, merjena z zmanjšanjem sestavljene pojavnosti smrti zaradi srčno-žilnih zapletov, možganske kapi in miokardnega infarkta. Krvni tlak se je pomembno znižal v obeh skupinah, in to na podobno raven. 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.

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 antagonistov ACE in blokatorjev 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 tiazidov 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 serumsko koncentracijo kalija. 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

PI Text059719 1	- Updated:	Page 16 of 20
-----------------	------------	---------------

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

(kumulativno ≥ 50.000 mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obov (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 presnovki in ostali neaktivni presnovki. Sistemska biološka uporabnost losartana je približno 33-odstotna. Povprečne največje koncentracije losartana in njegovega aktivnega presnovka 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

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

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid prehaja skozi placento, vendar ne prehaja skozi krvno-možgansko bariero. Izloča se 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 ^{14}C označenega kalijevega losartanata pripisujemo 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. Renalni 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 v obliki aktivnega presnovka izloči z urinom. Farmakokinetika losartana in njegovega aktivnega presnovka je za peroralne oblike kalijevega losartanata v odmerku do 200 mg linearna.

PI Text059719 1	- Updated:	Page 17 of 20
-----------------	------------	---------------

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

Plazemske koncentracije losartana in njegovega aktivnega presnovka po peroralnem odmerku padajo polieksponentno, 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 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 plazemske koncentracije so opazili spremenljiv plazemski razpolovni čas, in sicer od 5,6 do 14,8 ure. Vsaj 61 % peroralnega odmerka se izloči nespremenjenega v 24 urah.

Značilnosti bolnikov

Losartan in hidroklorotiazid

Plazemske koncentracije losartana in njegovega aktivnega presnovka ter absorpcija hidroklorotiazida pri starejših hipertoničnih niso pomembno drugačne kot pri mladih hipertoničnih.

Losartan

Pri bolnikih z blago do zmerno alkoholno jetrno cirozo so bile plazemske koncentracije losartana oz. njegovega aktivnega presnovka po peroralnem odmerku 5- oz. 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 indeksov (števila eritrocitov, hemoglobina, hematokrita), povečanje količine N-sečnine v serumu, zmanjšanje mase srca (brez histološke povezave) in spremembe v prebavilih (lezije, ulkusi, erozije in krvavitve v mukozni membrani). 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 in med brejostjo. V študijah z losartanom so se neželjeni 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

PI Text059719_1	- Updated:	Page 18 of 20
-----------------	------------	---------------

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

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

predgelirani koruzni škrob
mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza
makrogol 4000
smukec
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Al/PVC/PVDC pretisni omot, škatla.

Velikosti pakiranja: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 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.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

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/12/00949/001-013

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PI Text059719_1	- Updated:	Page 19 of 20
-----------------	------------	---------------

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

Datum prve odobritve: 28. 3. 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 7. 4. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28. 8. 2023