

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Losartan/hidroklorotiazid Liconsa 50 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
Ena tableta vsebuje 50 mg kalijevega losartanata, kar ustreza 45,76 mg losartana in 12,5 mg hidroklorotiazida (HCT).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 70,31 mg laktoze monohidrata.

Losartan/hidroklorotiazid Liconsa 100 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 100 mg kalijevega losartanata, kar ustreza 91,52 mg losartana in 25 mg hidroklorotiazida (HCT).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 140,61 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Losartan/hidroklorotiazid Liconsa 50 mg/12,5 mg filmsko obložena tableta: okrogla, rumena, filmsko obložena tableta (s premerom 8,1mm).

Losartan/hidroklorotiazid Liconsa 100 mg/25 mg filmsko obložena tableta: okrogla, rumena, filmsko obložena tableta (s premerom 10,7 mm).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Liconsa 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 (losartanom in hidroklorotiazidom).

Kadar je klinično ustrezno, se lahko pri bolnikih, pri katerih ni ustreznega nadzora krvnega tlaka, pretehta možnost prehoda z monoterapije na fiksno kombinacijo.

Običajni vzdrževalni odmerek je ena tableta zdravila Losartan/hidroklorotiazid Liconsa 50 mg/12,5 mg (losartan 50 mg/HCTZ 12,5 mg) enkrat na dan. Pri bolnikih, ki se ne odzivajo ustrezno na zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Liconsa 50 mg/12,5 mg, se lahko odmerek poveča na eno tableto zdravila Losartan/hidroklorotiazid Liconsa 100 mg/25 mg (losartan 100 mg/ HCTZ 25 mg) enkrat na dan. Največji odmerek je ena tableta zdravila Losartan/hidroklorotiazid Liconsa 100 mg/25 mg enkrat na dan. Na splošno se antihipertenzivni učinek doseže v treh do štirih tednih po začetku zdravljenja. Jakost Losartan 100 mg /hidroklorotiazid 12,5 mg je na voljo za tiste bolnike, ki so titrirani na 100 mg losartana in potrebujejo dodatno uravnavanje krvnega tlaka. Jakosti Losartan 100 mg/hidroklorotiazid 12,5 mg ni na voljo za zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Liconsa. Ta jakost je na voljo pri drugih zdravilih.

Posebne skupine bolnikov

Uporaba pri starejših: Pri starejših prilagoditev odmerka običajno ni potrebna .

Uporaba pri bolnikih z ledvično okvaro in bolnikih na hemodializi:

Prilagajanje začetnega odmerka pri bolnikih zmerno ledvično okvaro (tj. kreatininski očistek 30–50 ml/min) ni potrebno. Kombinacija tablet kalijevega losartanata in hidroklorotiazida ni priporočljiva za bolnike na hemodializi. Tablete losartana/HCT se ne smejo uporabljati pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (tj. bolnikih s kreatininskim očistkom \leq 30 ml/min) (glejte poglavje 4.3).

Uporaba pri bolnikih z intravaskularnim pomanjkanjem tekočine: Pred uporabo tablet losartan/HCT je treba popraviti zmanjšan intravaskularni volumen in/ali primanjkljaj natrija.

Uporaba pri bolnikih z jetrno okvaro:

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je uporaba losartana/HCT kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Uporaba pri otrocih in mladostnikih (< 18 let):

Izkušenj pri otrocih in mladostnikih ni. Zato se losartan/hidroklorotiazid pri otrocih in mladotnikih ne sme uporabljati.

Način uporabe

Kalijev losartanat/hidroklorotiazid se lahko jemlje skupaj z drugimi antihipertenzivnimi zdravili (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Tableto je treba pogoltniti z zadostno količino tekočine (npr. s kozarcem vode). Kalijev losartanat/hidroklorotiazid se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za losartan, derivate sulfonamidov (kot je hidroklorotiazid) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- hipokaliemija ali hiperkalcemija, ki se ne odzivata na zdravljenje;
- huda jetrna okvara; holestaza in obstruktivne bolezni žolčnika;
- neodzivna hiponatriemija;
- simptomatska hiperurikemija/protin;

- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6);
- huda ledvična okvara (tj. kreatininski očistek < 30 ml/min);
- anurija;
- sočasna uporaba zdravila Losartan/hidroklorotiazid Liconsa 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

Losartan

Angioedem

Bolnike z angioedemom v anamnezi (otekanje obraza, ustnic, grla in/ali jezika) je treba pozorno spremljati (glejte poglavje 4.8).

Hipotenzija in intravaskularno pomanjkanje tekočine

Pri bolnikih, ki jim zaradi predhodnega zdravljenja z diuretiki, omejitve uživanja soli, diareje ali bruhanja primanjkuje tekočine ali natrija, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, zlasti po prvem odmerku. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Losartan/hidroklorotiazid Liconsa je treba ta stanja pozdraviti (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Neravnovesja elektrolitov

Pri bolnikih z ledvično okvaro z diabetesom ali brez njega so neravnovesja elektrolitov pogosta in jih je treba upoštevati. Zato je treba pozorno spremljati koncentracije kalija v plazmi in vrednosti kreatininskega očistka; zlasti je treba pozorno spremljati bolnike s srčnim popuščanjem in kreatininskim očistkom od 30 do 50 ml/min.

Uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem, nadomestkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, sočasno z losartan/hidroklorotiazidom, ali drugih zdravil, ki lahko zvišajo vrednosti kalija v serumu (npr. izdelki, ki vsebujejo trimetoprim) ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Okvara delovanja jeter

Glede na farmakokinetične podatke, ki kažejo pomembno povečano koncentracijo losartana v plazmi bolnikov s cirozo, je treba tablete zdravila Losartan/hidroklorotiazid Liconsa pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro v anamnezi uporabljati previdno. Terapevtskih izkušenj z uporabo losartana pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni. Zato je zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Liconsa pri bolnikih s hudo jetrno okvaro kontraindicirano (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Okvara delovanja ledvic

Poročali so o spremembah ledvične funkcije, vključno z ledvično odpovedjo, kot posledico zaviranja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (predvsem pri bolnikih, pri katerih je ledvična funkcija odvisna od renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema, kot so bolniki s hudo srčno insuficienco ali obstoječo ledvično disfunkcijo).

Kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, so pri bolnikih z bilateralno stenozo ledvičnih arterij ali stenozo arterije ene ledvice, poročali o povišanju ravni sečnine v krvi in kreatinina v serumu. Po prekinitvi zdravljenja so te spremembe ledvične funkcije lahko reverzibilne. Pri bolnikih z bilateralno stenozo ledvičnih arterij ali stenozo arterije ene ledvice je treba losartan uporabljati previdno.

Transplantacija ledvic

Izkušenj z bolniki z nedavno transplantacijo ledvice ni.

Primarni hiperaldosteronizem

Bolniki s primarnim aldosteronizmom se na splošno ne odzivajo na zdravila proti hipertenziji, ki delujejo tako, da zavirajo renin-angiotenzinski sistem. Zato uporaba tablet s kalijevim losartanatom in hidroklorotiazidom ni priporočljiva.

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.

Koronarna srčna bolezen in cerebrovaskularna bolezen

Kot pri katerih koli antihipertenzivih lahko pretiran padec krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiovaskularno ali cerebrovaskularno 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 renin-angiotenzinski sistem, tveganje za hudo arterijsko hipotenzijo in (pogosto akutno) ledvično okvaro.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kot pri drugih vazodilatatorjih je pri bolnikih, ki imajo stenozo aortne ali mitralne zaklopke ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo, potrebna posebna previdnost.

Rasne razlike

Kot so opazili pri zaviralcih angiotenzin-konvertaze, losartan in drugi antagonisti angiotenzina očitno manj učinkovito znižujejo krvni tlak pri temnopoltih bolnikih kot pri netemnopoltih, verjetno zaradi večje prevalence ali nizke koncentracije renina pri temnopoltih bolnikih s hipertenzijo.

Nosečnost

Antagonisti receptorjev za angiotenzin II se ne smejo uporabljati med nosečnostjo. Če se oceni, da je zdravljenje z antagonisti receptorjev za angiotenzin II nujno, je treba pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, zdravljenje zamenjati z drugim zdravljenjem proti hipertenziji z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti receptorjev za angiotenzin II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Hidroklorotiazid

Hipotenzija in neravnovesje elektrolitov/tekočin

Kot pri vseh zdravilih proti hipertenziji se lahko pri nekaterih bolnikih pojavi simptomatska hipotenzija. Pri bolnikih je treba opazovati klinične znake neravnovesja tekočin ali elektrolitov, npr. pomanjkanje tekočine, hiponatriemijo, hipokloremično alkalozo, hipomagneziemijo ali hipokaliemijo, ki se lahko pojavijo pri sočasni driski ali bruhanju. Pri takšnih bolnikih je treba v ustreznih presledkih določiti ravni elektrolitov v serumu. Pri edematoznih bolnikih se lahko ob vročem vremenu pojavi dilucijska hiponatriemija.

Presnovni in endokrini učinki

Zdravljenje s tiazidi lahko zmanjša toleranco za glukozo. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka antidiabetika, vključno z insulinom (glejte poglavje 4.5). Med zdravljenjem s tiazidom se lahko pokaže latentni diabetes mellitus.

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija z urinom ter lahko povzročijo prehodno in rahlo povišanje ravni kalcija v serumu. Znatna hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Pred izvajanjem preskusov delovanja obščitnice je treba zdravljenje s tiazidi prekiniti.

Zdravljenje s tiazidnimi diuretiki je lahko povezano z zvišanjem ravni holesterola in trigliceridov.

Pri nekaterih bolnikih lahko zdravljenje s tiazidi povzroči hiperurikemijo in/ali protin. Losartan zniža koncentracijo sečne kisline, zato v kombinaciji s hidroklorotiazidom zmanjša hiperurikemijo, ki jo povzročajo diuretiki.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z oslabljenim delovanjem jeter ali progresivno jetrno boleznijo je treba tiazide uporabljati previdno, ker lahko povzročijo intrahepatičnoolestazo in ker lahko že manjše spremembe v ravnovesju tekočin in elektrolitov izzovejo jetrno komo.

Zato je zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Liconsa pri bolnikih s hudo jetrno okvaro kontraindicirano (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 ponovo premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

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 akutni pojav zmanjšane ostrine vida ali očesne bolečine in se običajno pojavijo v urah do tednih po začetku zdravljenja. Nezdravljeni akutni glavkom lahko zapusti trajno izgubo vida. Primarno zdravljenje je čim hitreje prekiniti vnos drog. Če intraokularni tlak ostane nenadzorovan, bo morda treba razmisliti o hitrih medicinskih ali kirurških posegih. Dejavniki tveganja za nastanek akutnega glavkoma z zapornim kotom lahko vključujejo anamnezo na alergijo na sulfonamid ali penicilin.

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. Ob nastopu bolezni simptomi vključujejo dispnejo, zvišano telesno

temperaturo, pljučno poslabšanje in hipotenzijo. Če sumite na diagnozo ARDS, je treba zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Liconsa ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Hidroklorotiazida se ne sme dajati bolnikom, ki so predhodno že imeli ARDS po zaužitju hidroklorotiazida.

Drugo

Pri bolnikih, ki prejemajo tiazide in so v preteklosti imeli alergije ali bronhialno astmo, kot tudi pri tistih, ki teh stanj oziroma obolejn niso imeli, se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije. Pri uporabi tiazidov so poročali o poslabšanju ali aktivaciji sistemskega eritematoznega lupusa.

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.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Losartan

Poročali so, da rifampicin in flukonazol zmanjšata koncentracije aktivnega presnovka. Kliničnih posledic teh interakcij niso ocenili.

Tako kot pri drugih zdravilih, ki zavirajo angiotenzin II ali njegove učinke, lahko sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolaktone, triamterena, amilorida), kalijevih dodatkov ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povzročijo zvišanje vrednosti serumskega kalija, (npr. izdelkov, ki vsebujejo trimetoprim), povzroči zvišanje serumskega kalija. Sočasna uporaba zdravil ni priporočljiva. Tako kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na izločanje natrija, se lahko zmanjša izločanje litija. Zato je treba skrbno spremljati ravni litija v serumu, če se litijeve soli dajejo sočasno z antagonisti receptorjev angiotenzina II.

Pri sočasni uporabi antagonistov angiotenzina II in nesteroidnih protivnetnih zdravil (tj. selektivnih zaviralcev encima COX-2, acetilsalicilne kisline v odmerkih, ki delujejo protivnetno) in neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II ali diuretikov in nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z morebitno ledvično odpovedjo, in zvišanje ravni kalija v serumu, zlasti pri bolnikih s predhodnim oslabljenim delovanjem ledvic. To kombinacijo je treba uporabljati previdno, zlasti pri starejših bolnikih. Po začetku sočasnega zdravljenja in občasno pozneje je treba bolnike ustrezno hidrirati in spremljati delovanje ledvic.

Pri nekaterih bolnikih z oslABLJENO ledvično funkcijo, ki jemljejo nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2, lahko sočasna uporaba antagonistov receptorjev za angiotenzin II povzroči nadaljnje slabšanje ledvične funkcije. Ti učinki so ponavadi 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 sprožajo hipotenzijo, kot so triciklični antidepresivi, antipsihotiki, baklofen ali amifostin: sočasna uporaba teh zdravil, pri katerih je znižanje krvnega tlaka glavni ali neželeni učinek, lahko povečajo tveganje za hipotenzijo.

Hidroklorotiazid

Spodaj naštetá zdravila lahko medsebojno delujejo s tiazidnimi diuretiki pri sočasni uporabi:

Alkohol, barbiturati, narkotiki ali antidepresivi
Lahko se pojavi povečanje ortostatske hipotenzije.

Antidiabetiki (peroralna zdravila in inzulin)
Zdravljenje s tiazidi lahko vpliva na toleranco za glukozo. Morda bo treba prilagoditi odmere antidiabetika. Zaradi tveganja za laktacidozo, ki jo sproži mogoča funkcionalna ledvična odpoved, povezana s hidroklorotiazidom, je treba metformin uporabljati previdno.

Drugi antihipertenzivi
Aditivni učinek.

Holestiraminske in kolestipolne smole
V prisotnosti smol za izmenjavo anionov je absorpcija hidroklorotiazida slabša. Posamezni odmerki holestiraminskih ali kolestipolnih smol se vežejo na hidroklorotiazid in zmanjšajo njegovo absorpcijo iz prebavil za 85 % (holestiramin) oz. 43 % (kolestipol).

Kortikosteroidi, ACTH
Povečana izguba elektrolitov, zlasti hipokaliemija.

Presorski amini (npr. adrenalin)
Možno je zmanjšanje odziva na presorske amine, vendar ni zadostno, da bi izključilo njihovo uporabo.

Nedepolarizirajoči relaksanti skeletnih mišic (npr. tubokurarin)
Obstaja možnost povečanega odziva na mišični relaksant.

Litij
Diuretiki zmanjšajo ledvični očistek litija in povzročijo veliko tveganje za toksičnost litija; sočasna uporaba ni priporočljiva.

Zdravila proti protinu (npr. probenecid, sulfipirazon, alopurinol)
Prilagoditev odmerka urikozurika bo morda nujna, saj hidroklorotiazid lahko zviša raven sečne kisline v serumu. Morda bo treba povečati odmerek probenecida ali sulfipirazona. Sočasna uporaba tiazidov lahko poveča pogostnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

Antiholinergiki (npr. atropin, biperiden)
Povečajo biološko uporabnost tiazidnih diuretikov z zmanjšanjem gibljivosti prebavil in hitrosti praznjenja želodca.

Citotoksična zdravila (npr. ciklofosamid, metotreksat)
Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravil skozi ledvice in povečajo njihove mielosupresivne učinke.

Salicilati
Ob velikih odmerkih salicilatov lahko hidroklorotiazid poveča toksični učinek salicilatov na osrednje živčevje.

Metildopa
Pri sočasni uporabi hidroklorotiazida in metildope so v posameznih primerih poročali o hemolitični anemiji.

Ciklosporin

Sočasna uporaba s ciklosporinom lahko poveča tveganje za hiperurikemijo in zaplete, podobne protinu.

Glikozidi digitalisa

S tiazidi povzročena hipokaliemija ali hipomagneziemija, lahko sproži srčne aritmije, ki jih povzroča digitalis.

Zdravila, na katera vplivajo motnje ravni kalija v serumu

Občasno spremljanje ravni kalija v serumu in elektrokardiograma je priporočeno, kadar se losartan/hidroklorotiazid uporablja skupaj z zdravili, na katera vplivajo motnje ravni kalija v serumu (npr. glikozidi digitalisa in antiaritmiki), in naslednjimi učinkovinami, ki lahko sprožijo aritmijo torsades de pointes (ventrikularno tahikardijo) (vključno z nekaterimi antiaritmiki), pri čemer je hipokaliemija dejavnik predispozicije za aritmijo Torsades de Pointes (ventrikularno tahikardijo):

- antiaritmiki razreda I a (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid);
- antiaritmiki razreda III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid);
- nekateri antipsihotiki (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimoqid, haloperidol, droperidol);
- druge učinkovine (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin in vinkamin IV).

Kalcijeve soli

Tiazidni diuretiki lahko povečajo ravni kalcija v serumu zaradi zmanjšane izločanja. Če je treba predpisati nadomestke kalcija, je treba raven kalcija spremljati in ustrezno prilagoditi odmerek kalcija.

Interakcije z laboratorijskimi preiskavami

Zaradi vpliva na presnovo kalcija lahko tiazidi vplivajo na preiskave delovanja obščitnice (glejte poglavje 4.4).

Karbamazepin

Tveganje za simptomatsko hiponatriemijo. Potrebno je klinično in biološko spremljanje.

Kontrastna sredstva, ki vsebujejo jod

Pri dehidraciji, ki jo sprožijo diuretiki, obstaja povečano tveganje za akutno ledvično odpoved, zlasti pri velikih odmerkih učinkovine, ki vsebuje jod. Bolnike je treba pred uporabo teh učinkovin rehidrirati.

Amfotericin B (parenteralen), kortikosteroidi, ACTH ali stimulatívna odvajala, ali glicirizin (prisoten je v rastlini golostebelni sladki koren (Glycyrrhiza glabra)

Hidroklorotiazid lahko poveča neravnovesje elektrolitov, zlasti hipokaliemijo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Antagonisti receptorjev za angiotenzin II (AIIRA)

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti je kontraindicirana (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 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 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, 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 uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo, zlasti v prvem trimesečju, so omejene. Študije na živalih niso zadostne.

Hidroklorotiazid prehaja skozi placento. Zaradi farmakološkega mehanizma delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju ogrozi perfuzijo med plodom ter posteljico in povzroči učinke na plod in novorojenčka, kot so ikterus, motnje ravnovesja elektrolitov in trombocitopenija.

Hidroklorotiazid se ne sme uporabljati za zdravljenje gestacijskega edema, gestacijske hipertenzije ali preeklampsije zaradi nevarnosti zmanjšanja prostornine plazme in placentalne hipoperfuzije, brez koristnega učinka na potek bolezni.

Hidroklorotiazid se ne sme uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah razen v redkih primerih, kadar ni mogoče uporabiti nobenega drugega zdravljenja.

Dojenje

Antagonisti receptorjev za angiotenzin II (AIIRA)

Informacij o uporabi zdravila Losartan/hidroklorotiazid Liconsa med dojenjem ni, zato uporaba zdravila Losartan/hidroklorotiazid Liconsa ni priporočena. Priporočena je uporaba alternativnih zdravljenj z bolj uveljavljenim varnostnim profilom, zlasti pri dojenju novorojenca ali nedonošenčka.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se v majhnih količinah izloča v mleko pri človeku. Tiazidi lahko v velikih odmerkih, ki povzročajo diurezo, zavrejo proizvodnjo mleka. Uporaba zdravila Losartan/hidroklorotiazid Liconsa med dojenjem ni priporočljiva. Če se zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Liconsa uporablja med dojenjem, je treba uporabljati čim manjše odmerke.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

Vendar morate biti pri vožnji ali upravljanju strojev pozorni na to, da se pri zdravljenju z antihipertenzivi lahko občasno pojavi omotica ali dremavost, zlasti ob začetku zdravljenja ali ob povečanju odmerka.

4.8 Neželeni učinki

Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih, kjer je to primerno, njihova pogostnost pa je opredeljena na naslednji način:

Zelo pogosti: $\geq 1/10$

Pogosti: $\geq 1/100, < 1/10$

Občasni: $\geq 1/1,000, < 1/100$

Redki: $\geq 1/10,000, < 1/1,000$

Zelo redki: $< 1/10,000,$

neznana: (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

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

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih esencialne hipertenzije je bila omotica edini neželeni učinek, o katerem so poročali kot o učinku, ki je bil povezan z učinkovino, pri katerem je bila pogostnost večja kot pri placebo pri 1 % ali več bolnikih, ki so prejeli losartan in hidroklorotiazid.

Poleg teh učinkov so tudi drugi učinki, o katerih so poročali po začetku trženja zdravila:

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redki: hepatitis

Preiskave

Redki: hiperkaliemija, zvišane vrednosti ALT

Dodatni neželeni učinki, ki so jih opazili pri eni izmed posameznih sestavin zdravila in ki se lahko pojavijo pri uporabi kalijevega losartanata/hidroklorotiazida, so:

Losartan

V kliničnih študijah in v obdobju trženja so za losartan poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni: anemija, Henoch-Schönleinova purpura, ekhimoza, hemoliza

Neznana: trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

Redki: 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;

Presnovne in prehranske motnje

Občasni: anoreksija, protin

Psihiatrične motnje

Pogosti: nespečnost

Občasni: anksioznost, anksiozne motnje, panične motnje, konfuzija, depresija, nenormalne sanje, motnje spanja, somnolenca, motnje spomina

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol, omotica

Občasni: živčnost, parestezija, periferna nevropatija, tremor, migrena, sinkopa

Neznana: disgevizija

Očesne bolezni

Občasni: zamegljen vid, pekoč ali zbadajoč občutek v očesu, konjunktivitis, slabša ostrina vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni: vertigo, tinitus

Srčne bolezni

Občasni: hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sternalgija, angina pectoris, AV-blok II. stopnje, cerebrovaskularni dogodek, miokardni infarkt, palpitacije, aritmije (atrijske fibrilacije, sinusna bradikardija, tahikardija, ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija)

Žilne bolezni

Občasni: vaskulitis

Neznana: od odmerka odvisni ortostatski učinki

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: kašelj, okužbe zgornjih dihal, zamašen nos, sinusitis, bolezni sinusov

Občasni: neprijeten občutek v žrelu, faringitis, laringitis, dispneja, bronhitis, epistaksa, rinitis, zamašena dihala

Bolezni prebavil

Pogosti: bolečina v trebuhu, navzea, diareja, dispepsija

Občasni: zaprtje, zobobol, suha usta, flatulenca, gastritis, bruhanje

Neznana: pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Neznana: motnje delovanja jeter

Bolezni kože in podkožja

Občasni: alopecija, dermatitis, suha koža, eritem, vročinski oblivi, občutljivost na svetlobo, pruritus, izpuščaj, urtikarija, potenje

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mišični krči, bolečine v hrbtu, bolečine v nogah, mialgija

Občasni: bolečine v rokah, otekanje sklepov, bolečine v kolenih, bolečine v mišicah in kosteh, bolečine v ramenih, otrdelost, artralgijska, artritis, koksalgija, fibromialgija, mišična šibkost

Neznana: rabdomioliza

Bolezni sečil

Pogosti: ledvična okvara, ledvična odpoved

Občasni: nokturija, pogosto uriniranje, okužbe sečil

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: zmanjšan libido, erektilna disfunkcija / impotenca

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: astenija, utrujenost, bolečina v prsnem košu
Občasni: edem obraza, edem, zvišana telesna temperatura
Neznana: gripi podobni simptomi, splošno slabo počutje

Preiskave

Pogosti: hiperkaliemija, blago znižanje vrednosti hematokrita in hemoglobina, hipoglikemija
Občasni: blago zvišanje ravni sečnine in kreatinina v serumu
Zelo redki: zvišanje vrednosti jetrnih encimov in bilirubina
Neznana: hiponatriemija

Hidroklorotiazid

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni: agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitična anemija, levkopenija, purpura, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

Redki: anafilaktična reakcija

Presnovne in prehranske motnje

Občasni: anoreksija, hiperglikemija, hiperurikemija, hipokaliemija, hiponatriemija

Psihiatrične motnje

Občasni: nespečnost

Bolezni živčevja

Pogosti: cefalalgija

Očesne bolezni

Občasni: prehodno zamegljen vid, ksantopsija
Ni znano: odstop žilnice, akutna miopija, akutni glavkom z zaprtim zakotjem

Žilne bolezni

Občasni: nekrotizirajoči angiitis (vaskulitis, kožni vaskulitis)

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: dihalna stiska, vključno s pnevmonitisom in pljučnim edemom
Zelo redko: Sindrom akutne dihalne stiske (ARDS) (glejte poglavje 4.4).

Bolezni prebavil

Občasni: sialoadenitis, krči, razdražen želodec, navzea, bruhanje, diareja, zaprtje

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: ikterus (intrahepatična holestaza), pankreatitis

Bolezni kože in podkožja

Občasni: občutljivost za svetlobo, urtikarija, toksična epidermalna nekroliza
Neznana: kožni eritematozni lupus

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: mišični krči

Bolezni sečil

Občasni: glikozurija, intersticijski nefritis, okvara delovanja ledvic, ledvična odpoved

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Občasni: zvišana telesna temperatura, omotica

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Neznana: Nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)

Opis izbranih neželenih učinkov

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 nacionalni center za poročanje: 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

Specifičnih informacij o zdravljenju prevelikega odmerjanja zdravila Losartan/hidroklorotiazid Liconsa ni. Zdravljenje je simptomatsko in podporno. Zdravljenje z zdravilom Losartan/hidroklorotiazid Liconsa je treba prekiniti in bolnika pozorno opazovati. Med priporočenimi ukrepi so sprožanje bruhanja, če je bilo zaužitje nedavno, in odpravljanje dehidracije, neravnovesja elektrolitov, hepatične kome ter hipotenzije z uveljavljenimi postopki.

Losartan

Podatki o prevelikem odmerjanju pri človeku so omejeni. Najverjetnejša znaka prevelikega odmerjanja sta hipotenzija in tahikardija; zaradi parasimpatične (vagusne) stimulacije se lahko pojavi bradikardija. Če se pojavi simptomatska hipotenzija, je treba uvesti podporno zdravljenje. Losartana ali njegovega aktivnega presnovka ni mogoče odstraniti s hemodializo.

Hidroklorotiazid

Najpogostejši znaki in simptomi, ki so jih opazili, so bili posledica izgube elektrolitov (hipokaliemija, hipokloriemija, hiponatriemija) in dehidracije zaradi prevelike diureze. Če so bolniki prejeli tudi digitalis, lahko hipokaliemija poudari srčne aritmije.

Stopnja odstranjevanja hidroklorotiazida s hemodializo ni znana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antagonisti angiotenzina II in diuretiki, Oznaka ATC: C09DA01.

Kombinacija kalijevega losartanata/hidroklorotiazida

Kalijev losartanat/hidroklorotiazid je kombinacija antagonist receptorjev za angiotenzin II, kalijevega losartanata in tiazidnega diuretika, hidroklorotiazida. Kombinacija teh učinkovin ima dokazano aditivni učinek in znižuje krvni tlak bolj kot posamezni sestavini sami.

Domnevajo, da je ta učinek posledica komplementarnega delovanja obeh učinkovin. Rezultat diuretičnega delovanja hidroklorotiazida je povečanje plazemske reninske aktivnosti in sekrecije aldosterona, znižanje koncentracije kalija v serumu in povečanje koncentracije angiotenzina II. Losartan zavira vse fiziološko pomembne učinke angiotenzina II in preko inhibicije aldosterona lahko zmanjša izgubo kalija, ki jo povzroči diuretik.

Losartan ima blag in prehodni urikozurični učinek. Hidroklorotiazid povzroča zmerno zvečanje koncentracije sečne kisline; tako kombinacija losartana in hidroklorotiazida teži k zniževanju z diuretikom povzročene hiperurikemije.

Antihipertenzijski učinek kombinacije losartana/hidroklorotiazida se ohranja 24 ur. V kliničnih študijah, ki so trajale vsaj eno leto, se je med rednim zdravljenjem antihipertenzivni učinek vzdrževal. Zdravljenje s kombinacijo losartan/hidroklorotiazid ni imelo klinično pomembnega vpliva na srčno frekvenco kljub pomembnemu znižanju krvnega tlaka. V kliničnih preizkušanjih se je po 12-tedenskem zdravljenju z losartanom 50 mg/hidroklorotiazidom 12,5 mg diastolični krvni tlak, izmerjen sede tik pred naslednjim odmerkom, znižal za povprečno 13,2 mmHg.

Kombinacija losartan/hidroklorotiazid je učinkovita pri zniževanju krvnega tlaka pri moških in ženskah, pri črni in ostalih rasah, pri mlajših (< 65 let) in starejših (\geq 65 let) bolnikih ter za vse stopnje hipertenzije.

Losartan

Losartan je sintetični peroralni antagonist receptorjev angiotenzina II (vrste AT₁). Angiotenzin II, močan vazokonstriktor, je primarni aktivni hormon renin-angiotenzinskega sistema in pomemben dejavnik v patofiziologiji hipertenzije. Angiotenzin II se veže na receptor AT₁, ki je v številnih tkivih (npr. gladkih mišicah krvnih žil, nadledvični žlezi, ledvicah in srcu) in ima več pomembnih bioloških funkcij, vključno z vazokonstrikcijo in s sproščanjem aldosterona. Angiotenzin II tudi spodbuja proliferacijo celic gladkih mišic.

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

Kalijev losartanat nima agonističnega delovanja in ne blokira drugih hormonskih receptorjev ali ionskih kanalčkov, ki so pomembni pri kardiovaskularni regulaciji. Losartan tudi ne zavira ACE (kininaze II), encima, ki razgrajuje bradikinin. Zato ni povečanja bradikininskih neželenih učinkov.

Med uporabo losartana odstranitev negativnega povratnega učinka angiotenzina II na izločanje renina povzroči povečanje aktivnosti renina v plazmi. Povečanje aktivnosti renina v plazmi povzroči zvišanje koncentracije angiotenzina II v plazmi. Kljub temu povečanju se antihipertenzijsko delovanje in supresija koncentracije aldosterona v plazmi ohranjata, kar kaže na učinkovito blokado receptorjev za angiotenzin II. Po prenehanju uporabe losartana se aktivnosti renina v plazmi in vrednosti angiotenzina II vrnejo na izhodiščno vrednost v treh dneh. Kalijev losartanat in njegov glavni aktivni presnovek imata veliko večjo afiniteto za receptor AT₁ kot za receptor AT₂. Glede na maso je aktivni presnovek od 10- do 40-krat aktivnejši kot losartan.

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

prejemali 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 %) kot pri bolnikih, ki so prejemali placebo (2,6 %) ali hidroklorotiazid (4,1 %), medtem ko je bila pojavnost pri zaviralcih ACE 8,8 %.

Pri bolnikih s hipertenzijo, ki nimajo sladkorne bolezni, imajo pa proteinurijo, 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 hemodinamske in nevrohormonske učinke, za katere so bili značilni povečanje srčnega indeksa in 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 uporaba kalijevega losartanata enkrat na dan pri bolnikih z blago do zmerno esencialno hipertenzijo statistično pomembno zmanjšala sistolični in diastolični krvni tlak. Meritev krvnega tlaka 24 ur po odmerku glede na 5–6 ur po odmerku je pokazala, da znižanje krvnega tlaka traja 24 ur: naravni diurnalni ritem je bil ohranjen. Znižanje krvnega tlaka na koncu intervala odmerjanja je bilo približno 70–80 % učinka, doseženega 5–6 ur po odmerku.

Prekinitev uporabe kalijevega losartanata pri bolnikih s hipertenzijo ni povzročila nenadnega zvišanja krvnega tlaka (povratno delovanje). Kljub znatnemu znižanju krvnega tlaka kalijev losartanat ni imel klinično pomembnega učinka na hitrost srčnega utripa.

Kalijev losartanat je enako učinkovit pri moških in ženskah ter pri mlajših (mlajših od 65 let) in starejših bolnikih.

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. Vključevala je 9.193 hipertenzivnih bolnikov, starih od 55 do 80 let, s hipertrofijo levega prekata, potrjeno z EKG-jem. Bolnike so randomizirali tako, da so enkrat na dan dobivali 50 mg losartana ali 50 mg atenolola. Če ciljnega krvnega tlaka (< 140/90 mmHg) 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. Za doseg ciljnega krvnega tlaka so, če je bilo potrebno, dodali še druge antihipertenzive, razen zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzina II ali beta adrenergičnih antagonistov.

Spremljanje je povprečno trajalo 4,8 let.

Primarni opazovani dogodek sta predstavljali srčno-žilna obolevnost in smrtnost, merjeni z zmanjšanjem kombinirane pojavnosti smrti zaradi srčno-žilnih zapletov, možganske kapi in miokardnega infarkta. Krvni tlak se je pomembno znižal v obeh skupinah na podobno raven. Zdravljenje z losartanom je v primerjavi z atenololom tveganje za primarni sestavljeni opazovani

dogodek zmanjšalo za 13,0 % ($p = 0,021$; 95 % interval zaupanja 0,77-0,98). To so prisodili predvsem zmanjšanju pojavnosti možganske kapi. Zdravljenje z losrtanom je v primerjavi z atenololom zmanjšalo tveganje za možgansko kap za 25 % ($p=0,001$; 95 % interval zaupanja 0,63-0,89). Deleži smrti zaradi srčno-žilnih vzrokov in miokardnega infarkta med obema skupinama 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 opazili 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 antihipertenzijskega delovanja tiazidnih diuretikov ni povsem znan. Tiazidi vplivajo na tubularne mehanizme ponovne absorpcije elektrolitov v ledvicah in tako neposredno povečajo izločanje natrija in klorida v približno enaki količini.

Diuretični učinek hidroklorotiazida zmanjša volumen plazme, zviša aktivnost renina v plazmi, poveča izločanje aldosterona, kar posledično poveča izgubo kalija in bikarbonata z urinom in zniža koncentracijo kalija v serumu. Povezavo med reninom in aldosteronom uravnava angiotenzin II, zato sočasna uporaba antagonistov receptorjev angiotenzina II izniči izgubo kalija, povezano z uporabo tiazidnih diuretikov.

Po peroralni uporabi se diureza začne v 2 urah, maksimum doseže v 4 urah in traja 6 do 12 ur. Antihipertenzivni učinek pa 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 obojev (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 peroralni uporabi se losartan dobro absorbira in je podvržen presnovi prvega prehoda, pri čemer nastaja aktivni karboksikislinski presnovek in drugi neaktivni presnovki.

Sistemska biološka uporabnost losartana je približno 33 %. Povprečne največje koncentracije losartana in njegovega aktivnega presnovka so dosežene po 1 uri oziroma po 3-4 urah. Zaužitje zdravila med standardiziranim obrokom ni imelo nobenega klinično pomembnega vpliva na plazemski koncentracijski profil losartana.

Porazdelitev

Losartan

Vezava losartana in njegovih aktivnih presnovkov na beljakovine v plazmi, predvsem albumin, je ≥ 99 %. Volumen porazdelitve kalijevega losartanata je 34 litrov. Raziskave na podganah kažejo, da losartan v zelo majhnem deležu, če sploh, prehaja skozi krvno-možgansko bariero.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid prehaja skozi placento, vendar ne prehaja krvno-možganske bariere. Izloča se v materino mleko.

Biotransformacija

Losartan

Približno 14 % intravensko injiciranega ali peroralno zaužitega odmerka losartana se spremeni v aktivni presnovek. Po peroralni in intravenski uporabi kalijevega losartanata, označenega s ^{14}C , je radioaktivnost plazme mogoče pripisati predvsem losartanu in njegovemu aktivnemu presnovku. Minimalno pretvorbo kalijevega losartanata v njegov aktivni presnovek so opazili pri približno 1 % bolnikov.

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

Izločanje

Losartan

Plazemski očistek losartana je približno 600 ml/minuto, njegovega aktivnega presnovka pa 50 ml/minuto. Renalni očistek losartana je 74 ml/min, njegovega aktivnega presnovka pa 26 ml/min.

Po peroralnem odmerku losartana se približno 4 % zaužitega odmerka izloči v urin nespremenjenega, približno 6 % zaužitega odmerka pa v obliki aktivnega presnovka. Farmakokinetiki losartana in njegovega aktivnega presnovka sta linearni za peroralne odmerke kalijevega losartanata do 200 mg.

Po peroralni uporabi se koncentracija losartana in njegovega aktivnega presnovka v plazmi poliekspONENTNO znižuje s končnim razpolovnim časom približno 2 uri oziroma 6–9 ur. Pri odmerku 100 mg enkrat dnevno se niti losartan niti njegov aktivni presnovek v plazmi ne kopičita pomembno.

Izločanje losartana in njegovih presnovkov poteka zlasti z žolčem in skozi ledvice. Po peroralnem odmerku losartana, označenega s ^{14}C , se pri človeku približno 35 % radioaktivnosti pojavi v urinu, 58 % pa v blatu.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se ne presnavlja, ampak se hitro izloči skozi ledvice. Po najmanj 24-urnem spremljanju plazemske koncentracije so opazili spremenljiv plazemski razpolovni čas od 5,6 do 14,8 ur. Vsaj 61 % peroralnega odmerka se izloči nespremenjenega v 24 urah.

Značilnosti pri bolnikih

Losartan-hidroklorotiazid

Plazemske koncentracije losartana in njegovega aktivnega presnovka ter absorpcija hidroklorotiazida pri starejših hipertonicih niso bile pomembno drugačne od tistih pri mladih hipertonicih.

Losartan

Pri bolnikih z blago do zmerno alkoholno jetrno cirozo so bile plazemske koncentracije losartana oz. njegovega aktivnega presnovka po peroralni aplikaciji 5- oz. 1,7-krat večje od tistih 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 karboksikislinskega 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 na podlagi običajnih splošnih farmakoloških študij ter študij genotoksičnosti in kancerogenosti ne kažejo posebnega tveganja za ljudi. V študijah kronične toksičnosti pri podganah in psih, ki so trajale do 6 mesecev, so ocenili toksični potencial kombinacije losartana in hidroklorotiazida po peroralni uporabi. Vzrok za večino sprememb, ki so jih opazili v teh študijah s kombiniranim zdravilom, je bil losartan. Uporaba kombinacije losartana in hidroklorotiazida je povzročila povečanje eritrocitnih parametrov (števila eritrocitov, hemoglobina, hematokrita), zvišanje koncentracije N-sečnine v serumu, zmanjšanje mase srca (brez histološke povezave) in spremembe na prebavilih (lezije sluznice, razjede, erozije in krvavitve).

Pri podganah in kuncih, ki so prejeli kombinacijo losartana in hidroklorotiazida, ni bilo dokazov za teratogene učinke. Pri podganjih samicah, ki so prejemale zdravilo pred gestacijo in med njo, so opazili toksične učinke na plodu, ki so se kazali kot rahlo povečanje nadštevilnih reber pri generaciji F_1 . Kot so opazili v študijah, v katerih so uporabili samo losartan, so se neželeni učinki na plod in novorojene mladiče, vključno z ledvično toksičnostjo in smrtnostjo,

pojavi, kadar so brejim podganjim samicam med pozno gestacijo in/ali dojenjem dajali kombinacijo losartana in hidroklorotiazida.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

- mikrokristalna celuloza
- predgelirani koruzni škrob
- laktoza monohidrat
- magnezijev stearat

Obloga:

- hidroksipropilceluloza
- hipromeloza
- titanov dioksid (E 171)
- rumeni železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Losartan/hidroklorotiazid Liconsa 50 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
2 leti.

Losartan/hidroklorotiazid Liconsa 100 mg/25 mg filmsko obložene tablete
2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozorni pretisni omoti iz aluminija PVC/PE/PVDC
HDPE plastenke

Losartan/hidroklorotiazid Liconsa 50 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
Velikost pakiranj:

Pretisni omot: 14, 28, 30, 56, 98 in 98 (bolnišnično pakiranje) filmsko obloženih tablet.
HDPE platenka s PP navojnim pokrovčkom z vgrajenim sušilnim sredstvom iz silikagela : 105,
112 in 120 filmsko obloženih tablet.

Losartan/hidroklorotiazid Liconsa 100 mg/25 mg filmsko obložene tablete
Velikost pakiranj:

Pretisni omot: 14, 28, 30, 56, 98 in 98 (bolnišnično pakiranje) filmsko obloženih tablet.
HDPE platenka s PP navojnim pokrovčkom z vgrajenim sušilnim sredstvom iz silikagela: 105,
112 in 120 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

LABORATORIOS LICONSA, S. A.
C/ Dulcinea S/N,
28805 Alcalá de Henares
Madrid
Španija

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/10/00951/001-018

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13.07.2010
Datum zadnjega podaljšanja: 13.06.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26. 2. 2023