

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Kalijev losartanat/hidroklorotiazid Teva 50 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
Kalijev losartanat/hidroklorotiazid Teva 100 mg/25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Kalijev losartanat/hidroklorotiazid Teva 50 mg/12,5 mg:
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg kalijevega losartanata in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Kalijev losartanat/hidroklorotiazid Teva 100 mg/25 mg:
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg kalijevega losartanata in 25 mg hidroklorotiazida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Kalijev losartanat/hidroklorotiazid Teva 50 mg/12,5 mg:
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 135 mg laktoze monohidrata.

Kalijev losartanat/hidroklorotiazid Teva 100 mg/25 mg:
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 270 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Kalijev losartanat/hidroklorotiazid Teva 50 mg/12,5 mg:
Rumena, ovalna, bikonveksna filmsko obložena tableta z oznakama »5« in »0« na eni strani ter razdelilno zarezo na obeh straneh.
Tableta se lahko deli na enake odmerke.

Kalijev losartanat/hidroklorotiazid Teva 100 mg/25 mg:
Rumena, ovalna, bikonveksna filmsko obložena tableta z oznakama »1« in »00« na eni strani ter razdelilno zarezo na obeh straneh.
Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kalijev losartanat/hidroklorotiazid Teva 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 z losartanom ali samo s hidroklorotiazidom ni ustrezno nadzorovan.

Priporočamo titriranje odmerkov s posameznima učinkovinama (losartanom in 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 zdravila Kalijev losartanat/hidroklorotiazid Teva je ena tableta Kalijev losartanat/hidroklorotiazid Teva 50 mg/12,5 mg (losartan 50 mg/HCTZ 12,5 mg) enkrat na dan. Pri bolnikih, ki se na zdravilo Kalijev losartanat/hidroklorotiazid Teva 50 mg/12,5 mg ne odzivajo ustrezno, lahko odmerek povečate na eno tableto Kalijev losartanat/hidroklorotiazid Teva 100 mg/25 mg (losartan 100 mg/HCTZ 25 mg) enkrat na dan. Največji odmerek je ena tableta Kalijev losartanat/hidroklorotiazid Teva 100 mg/25 mg enkrat na dan. Antihipertenzivni učinek je dosežen večinoma v treh do štirih tednih po začetku zdravljenja. Kalijev losartanat/hidroklorotiazid Teva 100 mg/12,5 mg (losartan 100 mg/HCTZ 12,5 mg) je na voljo za bolnike, ki ob zdravljenju z zdravilom Kalijev losartanat/hidroklorotiazid Teva 100 mg potrebujejo dodaten nadzor krvnega tlaka.

Uporaba pri bolnikih z okvaro ledvic in bolnikih na hemodializi

Bolnikom z zmerno okvaro ledvic (to je s kreatininskim očistkom 30-50 ml/min) začetnega odmerka ni treba prilagoditi. Kombinacije losartan/HCTZ ne priporočamo bolnikom na hemodializi. Tablete losartan/HCTZ ne smejo jemati bolniki s hudo ledvično okvaro (to je s kreatininskim očistkom < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.3).

Uporaba pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom

Pred uporabo tablet losartan/HCTZ je treba pozdraviti zmanjšanje intravaskularnega volumna in/ali količine natrija.

Uporaba pri bolnikih z okvaro jeter

Zdravilo losartan/HCTZ je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Uporaba pri starejših osebah

Pri starejših osebah odmerka običajno ni potrebno prilagoditi.

Pediatrična populacija (< 18 let)

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

Način uporabe

Kalijev losartanat/hidroklorotiazid Teva tablete je treba pogoltniti s kozarcem vode. Zdravilo Kalijev losartanat/hidroklorotiazid Teva se lahko zaužije s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilni učinkovini, derivate sulfonamidov 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.
- 2. in 3. trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Dojenje (glejte poglavje 4.6).
- Huda okvara ledvic (tj. kreatininski očistek < 30 ml/min).
- Anurija.

- Sočasna uporaba zdravila Kalijev losartanat/hidroklorotiazid Teva in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

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 zdravljenja z zdravilom Kalijev losartanat/hidroklorotiazid Teva je treba ta stanja pozdraviti (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Elektrolitska neravnovesja

Pri bolnikih z okvaro ledvic, s sladkorno boleznijo ali brez nje, so pogosta elektrolitska neravnovesja, ki jih je potrebno urediti. Zato je treba pozorno spremljati plazemske koncentracije kalija ter kreatininski očistek, še posebej pri bolnikih s srčnim popuščanjem in kreatininskim očistkom 30-50 ml/min. Sočasne uporabe diuretikov, ki varčujejo kalij, kalijevih dodatkov in nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ter kombinacije losartan/hidroklorotiazid ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Okvara jeter

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

Okvara ledvic

Zaradi zaviranja sistema renin-angiotenzin-aldosteron so poročali o spremembah delovanja ledvic, vključno z ledvično odpovedjo (še posebej pri bolnikih, katerih ledvična funkcija je odvisna od sistema renin-angiotenzin-aldosteron, kot je pri bolnikih s hudo srčno insuficienco ali že obstoječimposlabšanjem delovanja ledvic). Tako kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, so pri bolnikih z obojestranskim zožanjem ledvične arterije ali zožanjem arterije ene same delujoče ledvice poročali o zvišanju sečnine v krvi in zvišanju kreatinina v serumu. Te spremembe delovanja ledvic 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 sistem renin-angiotenzin, večinoma ne odzovejo. Zato uporabe tablet Kalijev losartanat/hidroklorotiazid Teva ne priporočamo.

Koronarna srčna bolezen in možgansko-žilna bolezen

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

Primarni hiperaldosteronizem

Bolniki s primarnim aldosteronizmom se na zdravljenje z antihipertenzivi, ki zavirajo renin-angiotenzin sistem, večinoma ne odzovejo. Zdravilo Kalijev losartanat/hidroklorotiazid Teva torej ni priporočljivo.

Koronarna srčna bolezen in možgansko-žilna bolezen

Tako kot pri drugih antihipertenzivih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično srčnožilno in možganskožilno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali možgansko kap.

Srčno popuščanje

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem z okvaro ledvic ali brez obstaja, tako kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, tveganje za hudo arterijsko hipotenzijo in (pogosto akutno) ledvično okvaro.

Zožanje aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot pri drugih vazodilatatorjih je posebna previdnost indicirana pri bolnikih, ki imajo zožitev aortne ali mitralne zaklopke ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Etične razlike

Izkazalo se je, da tako zaviralci angiotenzinske konvertaze kot tudi losartan in drugi antagonisti angiotenzina manj učinkovito znižujejo krvni tlak pri bolnikih črne rase v primerjavi s bolniki drugih ras, morda zato, ker je v populaciji hipertenzivnih bolnikov črne rase pogosteje prisotna nizka aktivnost reninskega sistema.

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II (AIIRAs) se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, daje nadaljnje zdravljenje z AIIRAs nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z AIIRAs 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 neravnovesja elektrolitov/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 diarejo 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 lahko 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.

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.

Okvara jeter

Tiazide je treba uporabljati previdno pri bolnikih z okvaro jetrne funkcije ali napredovalo boleznijo jeter, ker lahko povzročijo intrahepatičnoolestazo in zaradi manjših sprememb razmerja tekočin in elektrolitov izzovejo jetrno komo. Zdravilo Kalijev losartanat/hidroklorotiazid Teva je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Drugo

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

Pomožna snov

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze tega zdravila ne smejo jemati (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 kalij (npr. spironolaktone, triamterena, amilorida), dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, povzroči zvišanje vrednosti kalija v serumu. Sočasna uporaba ni priporočljiva.

Kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na izločanje natrija, se lahko zmanjša izločanje litija. Zato je treba v primeru, ko mora bolnik sočasno z antagonistami receptorjev angiotenzina II jemati litijeve soli, pozorno spremljati količino litija v serumu.

Če se antagonisti 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 delovanjem ledvic, ki se zdravijo z nesteroidnimi antirevmatiki, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2, lahko sočasna uporaba antagonistov receptorjev angiotenzina II povzroči nadaljnje slabšanje delovanja ledvic. Ti učinki so običajno reverzibilni.

Druge učinkovine, ki povzročajo hipotenzijo, kot so triciklični antidepresivi, antipsihotiki, baklofen, amifostin: sočasna uporaba teh učinkovin, ki znižujejo krvni tlak (in je to njihov glavni ali neželeni učinek), lahko poveča tveganje za hipotenzijo.

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 pogostostjo 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).

Hidroklorotiazid

Pri sočasni uporabi lahko na tiazidne diuretike vplivajo naslednja zdravila:

Alkohol, barbiturati, narkotiki ali antidepresivi

Okrepijo lahko ortostatsko hipotenzijo.

Antidiabetična zdravila (peroralna zdravila in insulin)

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 povzroči možna ledvična odpoved, povezana s hidroklorotiazidom.

Druga antihipertenzivna zdravila

Aditivni učinki.

Holestiraminske in holestipolne smole

Absorpcija hidroklorotiazida je motena v prisotnosti smol, ki so anionski izmenjevalci.

Holestiraminske in holestipolne smole v enkratnem odmerku vežejo hidroklorotiazid in zmanjšajo njegovo absorpcijo iz prebavnega trakta, in sicer holestiraminske smole za do 85 %, holestipolne pa za do 43 %.

Kortikosteroidi, ACTH

Potencirajo pomanjkanje elektrolitov, še posebej hipokaliemijo.

Presorni amini (npr. adrenalin)

Možna je zmanjšana odzivnost na presorske amine, vendar ne toliko, da bi to oviralo njihovo uporabo.

Nedepolarizirajoči relaksanti skeletnih mišic (npr. tubokurarin)

Možna je povečana odzivnost 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, sulfipirazon 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 sulfipirazona. 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. ciklofosamid, metotreksat)

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

Salicilati

V primeru velikih odmerkov salicilatov lahko hidroklorotiazid poveča toksični učinek salicilatov na centralno živčevje.

Metildopa

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

Ciklosporin

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

Glikozidi digitalisa

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, vincamin 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 svojih 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 ali kontaktna odvajala, glicerizin (najdete ga v sladkem korenu)

Hidroklorotiazid lahko poslabša neravnovesje elektrolitov, še posebej hipokaliemijo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Antagonisti angiotenzina II (AIIRAs):

Uporaba AIIRAs v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba AIIRAs 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 kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II (AIIRAs), 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 antagonistami angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistami angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje. Znano je, da pri človeku izpostavljenost AIIRAs v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

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

Otroke, katerih matere so prejemale AIIRAs, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavje 4.3 in 4.4).

Hidroklorotiazid:

Izkušnje z uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo so omejene, še posebej v prvem trimesečju. Študije na živalih pa so pomanjkljive.

Hidroklorotiazid prehaja skozi placento. Na osnovi farmakokinetičnih mehanizmov delovanja hidroklorotiazida med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti, lahko kompromira placentarni krvni obtok in lahko povzroča učinke na plodu ter novorojenčku kot so ikterus, porušeno ravnovesje elektrolitov in trombocitopenija.

Hidroklorotiazid se ne sme uporabljati v primeru nosečnostnega edema, nosečniške hipertenzije ali preeklampsije, zaradi možnosti zmanjšanja volumna plazme kot tudi uteroplacentarnega krvnega pretoka, brez koristnih učinkov na terapijo bolezni.

Hidroklorotiazid se ne sme uporabljati v primeru primarne hipertenzije pri nosečnicah, razen izjemoma, kjer ni možna druga terapija.

Dojenje

Antagonisti angiotenzina II (AIIRAs):

Podatkov o uporabi losartana pri doječih materah ni, zato se losartan za doječe matere ne priporoča. Za doječe matere se priporoča alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom, še zlasti pri dojenju novorojenčka ali nedonošenčka.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se izloča v materino mleko v majhnih količinah. Tiazidi v velikih odmerkih povzročajo pospešeno izločanje urina in lahko zavirajo nastajanje mleka. Uporaba zdravila Kalijev losartanat/hidroklorotiazid Teva v času dojenja ni priporočljiva. V kolikor ženska jemlje zdravilo Kalijev losartanat/hidroklorotiazid Teva v času dojenja, naj bodo odmerki zdravila kolikor se da majhni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Vendar pa je pri vožnji ali upravljanju strojev treba upoštevati, da se lahko pri zdravljenju z antihipertenzivi občasno pojavi omotica, zlasti na začetku zdravljenja ali ob povečanju odmerka.

4.8 Neželene učinki

Spodaj navedeni neželeni dogodki so, kjer je to ustrezno, razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti kot sledi:

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

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

V kontrolnih 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 hidroklorotiazidom, in pogosteje kot pri placebo.

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

Bolezni živčevja

Neznana pogostnost: dizgevizija

Žilne bolezni

Neznana pogostnost: od odmerka odvisni ortostatski učinki

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redke: hepatitis

Bolezni kože in podkožja

Neznana pogostnost: kožni eritematozni lupus

Preiskave

Redke: hiperkaliemija, zvišanje ALT

Dodatni neželeni učinki, ki so jih opazili pri uporabi eni od zdravilnih učinkovin in so lahko možni neželeni učinki kombinacije kalijevega losartanata/hidroklorotiazida, so:

Losartan

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

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

Bolezni imunskega sistema

Redki: anafilaktične reakcije, angioedem, koprivnica

Presnovne in prehranske motnje

Občasni: anoreksija, protin

Psihiatrične motnje

Pogosti: nespečnost

Občasni: anksioznost, anksiozna motnja, panična motnja, zmedenost, depresija, abnormalne sanje, motnje spanja, zaspanost, motnje spomina

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol, omotica

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

Očesne bolezni

Občasni: zamegljen vid, pekoč občutek/zbadanje v očeh, konjunktivitis, zmanjšanje ostrine vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni: vrtoglavica, tinitus

Srčne bolezni

Občasni: hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sternalgija, angina pectoris, atrioventrikularni blok II stopnje, cerebrovaskularni dogodek, miokardni infarkt, palpitacije, aritmije (atrijska fibrilacija, sinusna bradikardija, tahikardija, ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija)

Žilne bolezni

Občasni: vaskulitis

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora.

Pogosti: kašelj, okužbe zgornjih dihal, zamašen nos, sinuzitis, sinusne motnje

Občasni: neugodje v žrelu, faringitis, laringitis, dispneja, bronhitis, epistaksa, rinitis, respiratorna kongestija

Bolezni prebavil

Pogosti: bolečina v trebuhu, slabost, diareja, dispepsija

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

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Neznana: motnje delovanja jeter

Bolezni kože in podkožja

Občasni: alopecija, dermatitis, suha koža, eritem, vročinski oblivi, fotosenzitivnost, srbenje, izpuščaji, koprivnica, potenje

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

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

Občasni: bolečine v rokah, otekanje sklepov, bolečine v koljenih, mišično-kostne bolečine, bolečine v rami, togost, artalgija, artritis, koksalgija, fibromialgija, mišična šibkost

Neznani: rabdomioliza

Bolezni sečil

Občasni: nokturija, pogosto uriniranje, okužbe sečil

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: zmanjšanje libida, impotenca

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: astenija, utrujenost, bolečine v prsih

Občasni: otekline obraza, zvišana telesna temperatura

Preiskave

Pogosti: hiperkaliemija, blago zmanjšanje hematokrita in hemoglobina

Občasni: blago povečanje serumske ravni sečnine in kreatinina

Zelo redki: povečanje jetrnih encimov in bilirubina

Hidroklorotiazid

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

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

Bolezni imunskega sistema

Redki: anafilaktične reakcije

Presnovne in prehranske motnje

Občasni: anoreksija, hiperglikemija, hiperurikemija, hipokaliemija, hiponatremija

Psihiatrične motnje

Občasni: nespečnost

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol

Očesne bolezni

Občasni: prehodno zamegljen vid, ksantopsija

Žilne bolezni

Občasni: nekrotizirajoči angiitis (vaskulitis, kožni vaskulitis)

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: dihalna stiska, vključno s pljučnico in pljučnim edemom

Bolezni prebavil

Občasni: sialoadenitis, spazmi, razdraženost želodca, slabost, bruhanje, diareja, zaprtost

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: ikterus (intrahepatična holestaza), pankreatitis

Bolezni kože in podkožja

Občasni: fotosenzitivnost, koprivnica, toksična epidermalna nekroliza

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: mišični krči

Bolezni sečil

Občasni: glikozurija, intersticijski nefritis, disfunkcija ledvic, ledvična odpoved

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Občasni: zvišana telesna temperatura, omotica

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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

O zdravljenju prevelikega odmerjanja zdravila Kalijev losartanat/hidroklorotiazid Teva nimamo specifičnih informacij. Zdravljenje je simptomatsko in podporno. Zdravljenje z zdravilom Kalijev losartanat/hidroklorotiazid Teva je treba prekiniti in bolnika pozorno opazovati. Priporočeni ukrepi zajemajo izzvanje bruhanja, če je bilo zdravilo zaužito pred kratkim, ter korekcijo dehidracije, elektrolitskega neravnovesja, hepatične kome in hipotenzije po ustaljenih metodah.

Losartan

Podatki o prevelikem odmerjanju pri ljudeh so omejeni. Najverjetnejša manifestacija predoziranja je pojav hipotenzije in tahikardije; bradikardija pa se lahko pojavi zaradi parasimpatične (vagalne) stimulacije. Če ima bolnik simptomatsko hipotenzijo, morate uvesti podporno zdravljenje. Losartana in aktivnega presnovka se ne da odstraniti s hemodializo.

Hidroklorotiazid

Najpogostejši znaki in simptomi so tisti, ki nastajajo zaradi izgube elektrolitov (hipokaliemija, hipokloremija, hiponatriemija) in dehidracije zaradi prevelike diureze.

Pri sočasnem jemanju z digitalisom lahko hipokaliemija poveča motnje srčnega ritma.

Ni znano, do kakšne mere se hidroklorotiazid odstrani s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: kombinacija antagonist angiotenzina II (tipa AT1) in tiazidnega diuretika, antihipertenziv
Oznaka ATC: C09DA01

Losartan-hidroklorotiazid

Antihipertenzivna učinka kalijevega losartanata in hidroklorotiazida se seštevata, zato kombinacija zmanjšuje krvni tlak bolj kot katera od obeh zdravilnih učinkovin posamezno. Tovrsten učinek pripisujejo dopolnjujočemu delovanju obeh učinkovin. Poleg tega hidroklorotiazid zaradi svojega diuretičnega učinka povečuje plazemsko aktivnost renina, poveča izločanje aldosterona, zmanjšuje serumski kalij in povečuje raven angiotenzina II. Jemanje losartana zavira vse fiziološko pomembne učinke angiotenzina II in z zaviranjem aldosterona lahko zmanjšuje izgubo kalija, ki je povezana z diuretikom.

Losartan kaže blag in prehodni urikozurčni učinek.

Izkazalo se je, da hidroklorotiazid povzroča blago povečanje sečne kisline. Kombinacija losartana in hidroklorotiazida lahko zmanjšuje z diuretiki izzvano hiperurikemijo.

Antihipertenzivni učinek kalijevega losartanata/hidroklorotiazida traja 24 ur. V kliničnih študijah, ki so trajale najmanj 1 leto, se je antihipertenzivni učinek z nadaljevanjem terapije vzdrževal. Čeprav signifikantno zmanjšuje krvni tlak, jemanje kalijevega losartanata/ hidroklorotiazida nima klinično pomembnega učinka na srčno frekvenco. V kliničnih študijah se je po 12 tednih zdravljenja s 50 mg losartana/12,5 mg hidroklorotiazida diastolični krvni tlak sede v zmanjšal v povprečju do 13,2 mm Hg.

V študiji, kjer so primerjali kombinacijo 50 mg losartana in 12,5 mg hidroklorotiazida s kombinacijo 50 mg kaptoprila in 25 mg hidroklorotiazida pri mlajših (< 65 let) in starejših (> 65 let) bolnikih s hipertenzijo, je bil antihipertenzivni odziv podoben pri obeh terapijah in pri obeh starostnih skupinah. V celoti je bilo statistično pomembno manj kliničnih neželenih izkušenj povezanih z zdravljenjem in prekinitvev zdravljenja zaradi kliničnih neželenih dogodkov ob kombinaciji 50 mg losartana in 12,5 mg hidroklorotiazida v primerjavi s kombinacijo 50 mg kaptoprila in 25 mg hidroklorotiazida.

Študija pri 131 bolnikih s hudo hipertenzijo je pokazala koristne učinke kalijevega losartanata/hidroklorotiazida kot začetnega zdravljenja in kot del režima z drugimi antihipertenzivi po 12-tedenskem zdravljenju.

Kombinacija kalijevega losartanata in hidroklorotiazida učinkovito zmanjšuje krvni tlak pri moških in ženskah, temnopolte rase in ne-temnopolte rase, mlajših (< 65 let) in starejših (> 65 let) ter je učinkovita pri vseh stopnjah hipertenzije.

Losartan

Losartan je sintetičen peroralni antagonist angiotenzina II (tipa AT1). Angiotenzin II, močan vazokonstriktor, je primarni aktivni hormon sistema renin/angiotenzin in pomemben faktor v patofiziologiji hipertenzije. Angiotenzin II se veže na AT1 receptorje, ki se nahajajo v številnih tkivih (npr. 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 celic gladkih mišic.

Losartan selektivno blokira AT1 receptor. *In vitro* in *in vivo* losartan in njegov farmakološko aktivni karboksikislinski presnovek E-3174 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 srčno-žilno regulacijo. Nadalje, losartan ne zavira ACE (kininaze II), encima, ki razgrajuje bradikinin. Posledično ne potencira z bradikininom povezanih neželenih učinkov. Med dajanjem losartana odsotnost negativne povratne zveze angiotenzina II na izločanje renina povzroči povečano aktivnost renina v plazmi. Povečana aktivnost renina v plazmi povzroči zvečanje koncentracije angiotenzina II v plazmi. Kljub tem povečanjem pa se ohranjata antihipertenzivna aktivnost in zmanjševanje koncentracije aldosterona v plazmi, kar kaže na učinkovito blokado receptorjev za angiotenzin II. Po prekinitvi zdravljenja z losartanom so aktivnost renina v plazmi in vrednosti angiotenzina II v 3 dneh padle na začetne vrednosti.

Oba, losartan in njegov osnovni aktivni presnovek, imata precej večjo afiniteto za AT1 receptor kot za AT2 receptor. Aktivni presnovek je 10- do 40-krat bolj aktiven kot losartan (v isti količini).

V študiji zasnovani, da losartan zavira odzive na angiotenzin I in angiotenzin II, ne da bi motil odziv na bradikinin. Takšno opažanje je skladno s specifičnim mehanizmom delovanja losartana. Po drugi strani zaviralci angiotenzinske konvertaze blokirajo odziv na angiotenzin I in povečujejo odziv na bradikinin brez sprememb odziva na angiotenzin II, zato se losartan od zaviralcev angiotenzinske konvertaze farmakodinamično razlikuje.

Izvedli so specifično študijo za oceno pojavnosti kašlja pri bolnikih, ki so jemali losartan, v primerjavi z bolniki, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze. V študiji so bolniki poročali o podobni pojavnosti kašlja ob losartanu ali ob hidroklorotiazidu in bila je signifikantno manjša kot ob zaviralcih angiotenzinske konvertaze. Poleg tega je bila v skupni analizi 16 dvojno slepih kliničnih študij pri 4131 bolnikih pojavnost kašlja, o katerem so bolniki spontano poročali, ob losartanu podobna (3,1 %) kot ob placebo (2,6 %) ali hidroklorotiazidu (4,1 %), medtem ko je ob zaviralcih angiotenzinske konvertaze pojavnost znašala 8,8 %.

Pri bolnikih brez sladkorne bolezni s hipertenzijo in proteinurijo jemanje kalijevega losartanata signifikantno zmanjšuje proteinurijo ter frakcijsko izločanje albumina in imunoglobulina G. Losartan ohranja stopnjo glomerulne filtracije in zmanjšuje filtracijski delež. Na splošno losartan povzroča zmanjšanje sečne kisline v serumu (običajno < 24 $\mu\text{mol/l}$ (< 0,4 mg/dl)), kar se ohranja med kroničnim zdravljenjem.

Losartan nima učinka na avtonomne reflekse niti ne deluje trajno na noradrenalin v plazmi.

Pri bolnikih s popuščanjem levega ventrikla so 25 mg in 50 mg odmerki losartana povzročili pozitivne hemodinamske in nevrohormonske učinke, za katere so bili značilni povečan srčni indeks in zmanjšanje pljučnega kapilarnega zagozditvenega tlaka, systemskega vaskularnega upora, povprečnega systemskega arterijskega tlaka in srčne frekvence ter zmanjšanje 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 5-6 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 70-80 % učinka, ki so ga opazili 5-6 ur po odmerku. Prekinitiv 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 frekvenco srca. Losartan je enako učinkovit pri zdravljenju bolnikov s hipertenzijo moškega in ženskega spola, tako mlajših (mlajših od 65 let) kot starejših.

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, z EKG-jem potrjeno hipertrofijo levega prekata. 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 zaviralcev. 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-odstotni interval zaupanja 0,77-0,98). To so prisodili predvsem zmanjšanju pojavnosti možganske kapi. Zdravljenje z losartanom je v primerjavi z atenololom zmanjšalo tveganje za možgansko kap za 25 % ($p = 0,001$ 95-odstotni interval zaupanja 0,63-0,89). Deleži smrti zaradi srčno-žilnih vzrokov in miokardnega infarkta med obema skupinama niso bili pomembno različni.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonom 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 zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

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

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja tiazidov ni popolnoma znan. Tiazidi vplivajo na renalni tubularni mehanizem reabsorpcije elektrolitov in tako neposredno povečujejo izločanje natrija in klorida v približno enakih količinah. Z diuretičnim učinkom hidroklorotiazid zmanjša volumen plazme, poveča reninsko aktivnost v plazmi ter poveča izločanje aldosterona, s posledičnim povečanjem kalija v urinu in zmanjšanjem bikarbonata, in zmanjša količino kalija v serumu. Zanko renin-aldosteron uravnava angiotenzin II, zato sočasna uporaba antagonista receptorjev angiotenzina II zaustavi izgubo kalija, povezano s tiazidnimi diuretiki.

Po peroralnem jemanju se diureza začne po 2 urah, maksimum doseže v 4 urah in traja 6 do 12 ur. Antihipertenzivni učinek traja do 24 ur.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Losartan

Po peroralnem jemanju se losartan dobro absorbira in je podvržen metabolizmu prvega prehoda, pri čemer nastane aktiven karboksilni kislinski presnovek ter drugi neaktivni presnovki. Sistemska biološka uporabnost tablet losartana znaša približno 33 %. Povprečna največja koncentracija losartana in aktivnega presnovka je dosežena v 1 oziroma 3 do 4 urah. Ko so zdravilno učinkovino dajali ob standardiziranem obroku, ni bilo klinično pomembnega učinka na plazemski profil koncentracije losartana.

Porazdelitev

Losartan

Tako losartan kot njegov aktivni presnovek sta v > 99 % vezana na plazemske proteine, predvsem na albumin. Volumen porazdelitve losartana je 34 litrov. Raziskave na podganah kažejo, da losartan v zelo majhnem deležu, če sploh, prehaja skozi krvno-možgansko pregrado.

Hidroklorotiazid

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

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

Biotransformacija

Losartan

Približno 14 % intravenskega ali peroralnega odmerka losartana se pretvori v njegov aktivni presnovek. Radioaktivnost plazme po peroralni in intravenski aplikaciji s ¹⁴C označenega losartana, pripisujemo predvsem losartanu in njegovemu aktivnemu presnovku. Minimalno pretvorbo v njegov aktivni presnovek so opazili pri približno 1 %, posameznikov v študijah.

Poleg aktivnega presnovka se tvorijo tudi neaktivni, vključno z dvema večjima presnovkoma, ki nastajata s hidrosilacijo butilne stranske verige in manjšim presnovkom, N2-tetrazol-glukuronidom.

Izločanje

Losartan

Plazemski očistek losartana in aktivnega presnovka je približno 600 ml/min oziroma 50 ml/min. Ledvična očistka losartana in aktivnega presnovka sta približno 74 ml/min in 26 ml/min. Po peroralnem jemanju se v urinu izloči približno 4 % nespremenjenega odmerka losartana, približno 6 % pa v obliki aktivnega presnovka. Ob peroralnih odmerkih do 200 mg kalijevega losartanata je farmakokinetika losartana in aktivnega presnovka linearna.

Po peroralnem jemanju se koncentracija losartana in aktivnega presnovka v plazmi zmanjšuje poliekspontno s končnim razpolovnim časom približno 2 uri oziroma 6 do 9 ur. Ob odmerku po 100 mg po enkrat na dan se niti losartan niti aktivni presnovek ne kopičita signifikantno v plazmi.

K odstranjevanju losartana in presnovkov iz telesa prispeva tako izločanje z urinom kot z žolčem. Po peroralnem odmerku s ¹⁴C označenega losartana približno 35 % radioaktivnosti zasledimo v urinu in 58 % v blatu.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se ne presnavlja, temveč se hitro odstranjuje prek ledvic. Ko so spremljali vrednost v plazmi vsaj 24 ur, so opazili nihanje razpolovnega časa v plazmi med 5,6 in 14,8 urami. Najmanj 61 % peroralnega odmerka se izloči nespremenjenega v 24 urah.

Posebne skupine bolnikov

Losartan-hidroklorotiazid

Pri starejših bolnikih s hipertenzijo se koncentracija losartana in aktivnega presnovka v plazmi ter absorpcija hidroklorotiazida ne razlikujeta signifkantno od vrednosti pri mlajših bolnikih.

Losartan

Po peroralnem jemanju pri bolnikih z blago do zmerno alkoholno cirozo jeter je bila koncentracija losartana in aktivnega presnovka v plazmi 5-krat oziroma 1,7-krat večja kot pri mladih moških prostovoljcih. Niti losartana niti aktivnega presnovka ne moremo odstraniti s hemodializo.

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij splošne farmakologije, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Toksični potencial kombinacije losartan/hidroklorotiazid 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 bile večinoma zaradi losartana. Uporaba kombinacije losartan/hidroklorotiazid je povzročila zmanjšanje eritrocitnih indeksov (števila eritrocitov, hemoglobina, hematokrita) in povečanje količine N-sečnine v serumu, zmanjšanje teže srca (brez histološke povezave) in spremembe v prebavilih (lezije, ulkusi, erozije in krvavitve mukozne membrane). Pri podganah ali kuncih, ki so prejeli kombinacijo losartan/hidroklorotiazid, niso odkrili teratogenosti. Pri podganah so škodljive učinke na plod, ki so se pokazali z rahlim povečanjem pojavnosti odvečnih reber v generaciji F1, opazili, če so samice zdravili pred in med brejostjo. Kot so opazili v študijah s samim losartanom, so se neželene fetalni in neonatalni učinki, ki so vključevali neželene učinke na ledvice in smrt ploda, pojavili, če so breje podgane prejemale kombinacijo losartan/hidroklorotiazid med visoko brejostjo in/ali dojenjem.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460a)
predgelirani koruzni škrob
magnezijev stearat (E572)

Filmska obloga

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec (E553b)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kalijev losartanat/hidroklorotiazid Teva 50 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
1, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 in 100 filmsko obloženih tablet, koledarsko pakiranje po 28 filmsko obloženih tablet, bolnišnični pakiranja po 50 (50 x 1) in 280 (10 x 28) filmsko obloženih tablet v PVC/PVdC/PE/AL pretisnih omotih ali PVC/Aclar/AL pretisnih omotih.
HDPE plastenke z navojno zaporko, na kateri je vidno odpiranje: 100 in 250 filmsko obloženih tablet.

Kalijev losartanat/hidroklorotiazid Teva 100 mg/25 mg filmsko obložene tablete
1, 7, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 in 100 filmsko obloženih tablet, koledarski pakiranja po 7 ali 28 filmsko obloženih tablet, bolnišnični pakiranja po 50 (50 x 1) in 280 (10 x 28) filmsko obloženih tablet v PVC/PVdC/PE/AL pretisnih omotih ali PVC/Aclar/AL pretisnih omotih.
HDPE plastenke z navojno zaporko, na kateri je vidno odpiranje: 30 in 100 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

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

H/08/00823/001-064

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 01.10.2008
Datum zadnjega podaljšanja: 09.02.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

04.12.2015