

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

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

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg kalijevega losartanata in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25,6 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg kalijevega losartanata in 25 mg hidroklorotiazida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 51,1 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

*Losartan/hidroklorotiazid Lek 50 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete*  
Svetlo rumene okrogle bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom 8 mm.

*Losartan/hidroklorotiazid Lek 100 mg/25 mg filmsko obložene tablete*  
Svetlo rumene okrogle bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom 10 mm.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Lek se uporablja za zdravljenje esencialne hipertenzije pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni zadovoljivo nadzorovan, če jemljejo samo losartan ali samo hidroklorotiazid.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

*Hipertenzija*

Losartan in hidroklorotiazid se ne smeta uporabljati za začetek zdravljenja, temveč pri bolnikih, pri katerih krvni tlak samo s kalijevim losartanatom ali samo s hidroklorotiazidom ni zadovoljivo nadzorovan.

Priporočljivo je ločeno določiti odmerka posameznih sestavin zdravila (losartana in hidroklorotiazida).

Kadar je to klinično primerno, lahko pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni zadovoljivo nadzorovan, pride v poštev neposreden prehod z zdravljenja s posameznim zdravilom na zdravljenje s fiksno kombinacijo.

*Losartan/hidroklorotiazid Lek 50 mg/12,5 mg*

Običajen vzdrževalni odmerek je ena tableta zdravila Losartan/hidroklorotiazid Lek 50 mg/12,5 mg (losartan 50 mg/ hidroklorotiazid 12,5 mg) enkrat dnevno. Pri bolnikih, ki se na zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Lek 50 mg/12,5 mg ne odzovejo zadovoljivo, je odmerek mogoče povečati na največ dve tableti zdravila Losartan/hidroklorotiazid Lek 50 mg/12,5 mg ali eno tableto zdravila Losartan/hidroklorotiazid Lek 100 mg/25 mg (losartan 100 mg/ hidroklorotiazid 25 mg) enkrat dnevno. Na splošno se antihipertenzivni učinek doseže v treh do štirih tednih po začetku zdravljenja.

#### *Losartan/hidroklorotiazid Lek 100 mg/25 mg*

Največji odmerek je ena tableta zdravila Losartan/hidroklorotiazid Lek 100 mg/25 mg enkrat dnevno. Na splošno se antihipertenzivni učinek doseže v treh do štirih tednih po začetku zdravljenja.

#### *Zmanjšano delovanje ledvic in hemodializa*

Pri bolnikih z zmerno zmanjšanim delovanjem ledvic (t.j. očistek kreatinina 30 do 50 ml/min) prilagajanje odmerka na začetku zdravljenja ni potrebno. Uporaba tablet, ki vsebujejo losartan in hidroklorotiazid, ni priporočljiva pri bolnikih, pri katerih se izvaja hemodializa. Tablet, ki vsebujejo kombinacijo losartan/hidroklorotiazid, ne smemo uporabljati pri bolnikih z močno zmanjšanim delovanjem ledvic (t.j. očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.3).

#### *Zmanjšan intravaskularni volumen*

Pred začetkom dajanja tablet, ki vsebujejo kombinacijo losartan/hidroklorotiazid, je treba ustrezno popraviti zmanjšan volumen in/ali primanjkljaj natrija.

#### *Okvarjeno delovanje jeter*

Kombinacija losartan/hidroklorotiazid je kontraindicirana pri bolnikih z močno zmanjšanim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.3).

#### *Starejši*

Prilagajanje odmerkov pri starejših bolnikih običajno ni potrebno.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Losartan/hidroklorotiazid Lek pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Zdravila Losartan/hidroklorotiazid Lek se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih.

#### Način uporabe

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

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

Zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Lek se lahko vzame s hrano ali brez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na losartan, na snovi, ki izhajajo iz sulfonamidov (kot je hidroklorotiazid), ali na katero koli pomožno snov (navedeno v poglavju 6.1)
- Hipokaliemija ali hiperkalcemija, ki se ne odzivata na zdravljenje
- Močno zmanjšano delovanje jeter; holestaza in motnje zaradi obstrukcije žolčevoda
- Hiponatriemija, ki se ne odziva na zdravljenje
- Simptomatska hiperurikemija/protein
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.4 in 4.6)
- Močno zmanjšano delovanje ledvic (t.j. očistek kreatinina < 30 ml/min)
- Anurija
- Sočasna uporaba zdravila Losartan/hidroklorotiazid Lek in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

## 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

### Losartan

#### *Angioedem*

Bolnike, pri katerih je v preteklosti prišlo do pojavnega angioedema (otekanje obraza, ustnic, grla in/ali jezika), je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.8).

#### *Hipotenzija in zmanjšanje intravaskularnega volumna*

Pri bolnikih, pri katerih je zaradi intenzivnega zdravljenja z diuretiki, omejenega vnosa soli v telo s hrano, driske ali bruhanja prišlo do zmanjšanja volumna tekočine in/ali natrija v telesu, lahko pride do pojavnega simptomatske hipotenzije. Taka stanja je treba popraviti pred začetkom dajanja zdravila Losartan/hidroklorotiazid Lek (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

#### *Motnje v ravnovesju elektrolitov*

Motnje v ravnovesju elektrolitov so pogoste pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic s sladkorno boleznijo ali brez nje, in jih je treba zdraviti. Zato je treba skrbno spremljati koncentracije kalija v plazmi in vrednosti očistka kreatinina; še posebno skrbno je treba spremljati bolnike s srčnim popuščanjem in očiščkom kreatinina med 30 do 50 ml/min.

Sočasna uporaba diuretikov, ki zadržujejo kalij, kalijevih dodatkov, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko zvišajo vrednosti kalija (npr. zdravila, ki vsebujejo trimetoprim) skupaj s kombinacijo losartan/hidroklorotiazid ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

#### *Zmanjšano delovanje jeter*

Na temelju farmakokinetičnih podatkov, ki kažejo pomembno povečane plazemske koncentracije losartana pri bolnikih s cirozo, je treba zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Lek uporabljati previdno pri bolnikih z blago do zmerno zmanjšanim delovanjem jeter v anamnezi. Nobenih izkušenj ni z zdravljenjem z losartanom pri bolnikih z močno zmanjšanim delovanjem jeter.

Zato je zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Lek kontraindicirano pri bolnikih z močno zmanjšanim delovanjem jeter (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

#### *Zmanjšano delovanje ledvic*

Kot posledica zaviranja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) so poročali o spremembah v delovanju ledvic, vključno z odpovedjo ledvic (še posebno pri bolnikih, pri katerih je delovanje ledvic odvisno od sistema renin-angiotenzin-aldosteron, kot so tisti s hudo srčno insuficienco ali predhodno prisotnim nepravilnim delovanjem ledvic).

Tako kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, so o povečanjih koncentracij sečnine in kreatinina v serumu poročali tudi pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije pri le eni delujoči ledvici; te spremembe v delovanju ledvic so lahko reverzibilne po prenehanju zdravljenja. Losartan je treba uporabljati previdno pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije pri le eni delujoči ledvici.

#### *Presaditev ledvic*

Pri bolnikih, pri katerih je bila pred kratkim opravljena presaditev ledvice, ni izkušenj z uporabo zdravila.

#### *Primarni hiperaldosteronizem*

Bolniki s primarnim hiperaldosteronizmom se na splošno ne bodo odzvali na antihipertenzivna zdravila, ki delujejo z zaviranjem reninsko-angiotenzinskega sistema. Zato uporaba zdravila Losartan/hidroklorotiazid Lek ni priporočljiva.

#### *Koronarna srčna bolezen in cerebrovaskularna bolezen*

Tako kot pri vseh antihipertenzivnih zdravilih bi lahko prekomerno zmanjšanje tlaka pri bolnikih z ishemično kardiovaskularno srčno in cerebrovaskularno boleznijo imelo za posledico miokardni infarkt ali možgansko kap.

#### *Popuščanje srca*

Pri bolnikih s popuščanjem srca, z zmanjšanim delovanjem ledvic ali brez njega, obstaja - tako kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin - tveganje za pojav hude arterijske hipotenzije, in (pogosto akutne) okvare ledvic.

#### *Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija*

Kot pri ostalih vazodilatatorjih je potrebna posebna pozornost pri bolnikih s stenozo aortne ali mitralne zaklopke ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

#### *Etnične razlike*

Kot so to opazili pri zaviralcih angiotenzinske konvertaze, so tudi losartan in drugi antagonisti angiotenzina dozdnevno manj učinkoviti pri zniževanju krvnega tlaka pri bolnikih črne rase kot pa pri bolnikih drugih ras, verjetno zaradi večje pogostnosti stanj z nizkimi koncentracijami renina pri hipertenzivni populaciji črne rase.

#### *Nosečnost*

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II (AIIIRA – *Angiotensin II Receptor Antagonists*) med nosečnostjo ne smemo začeti. Razen v primeru, ko je nadaljevanje zdravljenja z antagonisti angiotenzina II nujno, je treba pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, preiti na zdravljenje z drugimi zdravili za zdravljenje hipertenzije, za katera je bilo ugotovljeno, da imajo ustrezen varnostni profil za uporabo med nosečnostjo. Ko je nosečnost enkrat ugotovljena, je treba z zdravljenjem z antagonisti angiotenzina II nemudoma prenehati in, če je primerno, začeti z zdravljenjem z drugim zdravilom (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

#### *Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)*

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

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

### Hidroklorotiazid

#### *Hipotenzija in motnje v ravnovesju elektrolitov/tekočin*

Tako kot pri vseh zdravilih za zdravljenje hipertenzije se pri nekaterih bolnikih lahko pojavi simptomatska hipotenzija. Pri bolnikih je treba biti pozoren na klinične znake motenj v ravnovesju tekočine ali elektrolitov, npr. zmanjšanje volumna tekočine, hiponatriemija, hipokloremična alkalozna, hipomagneziemija ali hipokaliemija, do katerih lahko pride ob pojavu driske ali bruhanja med jemanjem zdravila. Pri takih bolnikih je treba v primernih časovnih presledkih redno določati ravni elektrolitov v serumu. V vročem vremenu lahko pri edematoznih bolnikih pride do pojava razredčitvene hiponatriemije.

#### *Presnovni in endokrini učinki*

Zdravljenje s tiazidi lahko poslabša toleranco za glukozo. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo bi utegnili biti potrebno prilagoditi odmerjanje antidiabetičnih zdravil, vključno z insulinom (glejte poglavje 4.5). Pritajen diabetes mellitus lahko med zdravljenjem s tiazidi postane očiten.

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija s sečem in lahko povzročijo občasno in blago povečanje ravni kalcija v serumu. Izrazita hiperkalcemija je lahko dokaz prikritega hiperparatioidizma. Pred izvedbo testov za preverjanje delovanja obščitnice je treba prenehati z zdravljenjem s tiazidi.

Z zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki so lahko povezana povečanja koncentracij holesterola in trigliceridov.

Zdravljenje s tiazidi lahko pri nekaterih bolnikih sproži hiperurikemijo in/ali protin. Ker losartan zmanjšuje koncentracijo sečne kisline, losartan v kombinaciji s hidroklorotiazidom zmanjšuje hiperurikemijo, ki jo povzročajo diuretiki.

### *Zmanjšano delovanje jeter*

Tiazide je treba previdno uporabljati pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter ali z napredujočim obolenjem jeter, ker lahko povzroči intrahepatično holestazo, in pa zato, ker majhne spremembe v ravnovesju tekočine in elektrolitov lahko povzročijo hepatično komo.

Zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Lek je kontraindicirano pri bolnikih z močno zmanjšanim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.3 in 5.2).

### *Nemelanomski kožni rak*

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

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

### *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 akuten pojav poslabšanja vida ali bolečino v očeh in se običajno pojavijo v nekaj urah do nekaj tednih po pričetku zdravljenja z zdravilom. Nezdravljen akutni glavkom z zaprtim zakotjem lahko vodi v trajno izgubo vida. Primarno zdravljenje je čim prejšnja prekinitev zdravljenja z zdravilom. Če očesni tlak še vedno ni pod nadzorom, bo morda treba razmisliti o zdravljenju z zdravili ali kirurškem posegu. Dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem lahko vključujejo alergije na peniciline ali sulfonamide v anamnezi.

### *Akutna respiratorna toksičnost*

Po jemanju hidroklorotiazida so poročali o zelo redkih hudih primerih akutne respiratorne toksičnosti, vključno s sindromom akutne respiratorne stiske (acute respiratory distress syndrome - ARDS). Pljučni edem se običajno razvije v nekaj minutah do nekaj urah po zaužitju hidroklorotiazida. Na začetku simptomi vključujejo dispnejo, zvišano telesno temperaturo, poslabšanje delovanja pljuč in hipotenzijo. Če obstaja sum na diagnozo ARDS, je treba prekiniti jemanje zdravila Losartan/hidroklorotiazid Lek in začeti ustrezno zdravljenje. Hidroklorotiazida se ne sme dajati bolnikom, pri katerih se je ARDS po zaužitju hidroklorotiazida v preteklosti že pojavil.

### *Ostalo*

Preobčutljivostne reakcije na tiazide se lahko pojavijo tako pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli alergije ali bronhialno astmo, kot pri tistih, ki teh stanj oziroma obolenj niso imeli. Ob uporabi tiazidnih diuretikov so poročali o poslabšanju ali aktivaciji sistemskega eritematoznega lupusa.

Zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Lek vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco na galaktozo, odsotnostjo encima 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 znižujeta ravni aktivnih presnovkov. Klinične posledice teh medsebojnih delovanj niso bile ovrednotene.

Tako kot velja za druga zdravila, ki blokirajo angiotenzin II ali njegove učinke, sočasna uporaba diuretikov, ki zadržujejo kalij (na primer spironolakton, triamteren ali amilorid), kalijevih dodatkov, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali zdravil, ki lahko zvišajo vrednosti kalija (npr. zdravila, ki vsebujejo trimetoprim) lahko povzroči povečanje ravni kalija v serumu. Sočasna uporaba ni priporočljiva.

Tako kot velja za druga zdravila, ki vplivajo na izločanje natrija, je izločanje litija lahko zmanjšano. Zato je treba skrbno spremljati ravni litija v serumu, če litijeve soli uporabljamo sočasno z antagonisti receptorjev za angiotenzin II.

Kadar se antagonisti angiotenzina II jemljejo sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) (selektivni zaviralci COX-2, acetilsalicilna kislina v protivnetnih odmerkih in neselektivna nesteroidna protivnetna zdravila), lahko pride do zmanjšanja antihipertenzivnega učinka. Sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSAID ima lahko za posledico povečano tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno odpovedjo delovanja ledvic, in povečanje koncentracije kalija v serumu, še posebno pri bolnikih s predhodno obstoječim zmanjšanim delovanjem ledvic. Kombinacijo je treba dajati pazljivo, še posebno pri starejših bolnikih. Bolniki morajo imeti v telesu dovolj tekočine, premisliti pa je treba o spremljanju delovanja ledvic po začetku sočasnega zdravljenja, pozneje pa v rednih časovnih presledkih.

Pri nekaterih bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic, ki prejemajo nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2, ima sočasno dajanje antagonistov angiotenzina II lahko za posledico še nadaljnje poslabšanje delovanja ledvic. Ti učinki so običajno reverzibilni.

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo 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).

Druge snovi, ki povzročajo hipotenzijo, kot na primer triciklični antidepresivi, antipsihotiki, baklofen, amifostin: Sočasna uporaba s temi zdravili, ki kot glavni ali stranski učinek znižujejo krvni tlak, lahko poveča tveganje za pojav hipotenzije.

### Hidroklorotiazid

Kadar se dajejo sočasno, lahko naslednja zdravila medsebojno reagirajo s tiazidnimi diuretiki:

#### *Alkohol, barbiturati, uspavala ali antidepresivi*

Lahko pride do okrepitve ortostatske hipotenzije.

#### *Antidiabetična zdravila (peroralna sredstva in insulin)*

Zdravljenje s tiazidi lahko vpliva na toleranco glukoze. Morda bo potrebno prilagoditi odmerke antidiabetičnega zdravila (glejte poglavje 4.4). Metformin je treba uporabljati previdno zaradi nevarnosti pojava laktacidoze, do katere pride zaradi možne odpovedi delovanja ledvic, ki je povezana s hidroklorotiazidom.

#### *Druge antihipertenzivna zdravila*

Učinki se seštevajo.

#### *Holestiraminske in holestipolne smole*

Absorpcija hidroklorotiazida je motena v prisotnosti smol, ki so anionski izmenjevalci. Enkratni odmerek holestiraminske ali holestipolne smole veže hidroklorotiazid in zmanjša njegovo absorpcijo iz gastrointestinalnega trakta za do 85 % (holestiramin) oz. 43 % (holestipol).

### *Kortikosteroidi, ACTH*

Izgubljanje elektrolitov je okrepljeno, še zlasti lahko pride do hipokaliemije.

### *Presorski amini (npr. adrenalin)*

Možen je zmanjšan odziv na presorske amine, vendar ni dovolj izražen, da bi onemogočal njihovo uporabo.

### *Nedepolarizacijski relaksanti skeletnih mišic (npr. tubokurarin)*

Možen je okrepljen odziv na mišične relaksante.

### *Litij*

Diuretiki zmanjšajo izločanje litija skozi ledvice in prispevajo velik delež k tveganju za pojav škodljivih učinkov litija; sočasna uporaba ni priporočljiva.

### *Zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje protina (probenecid, sulfipirazon in alopurinol)*

Morda bo potrebno prilagoditi odmerke urikozurčnih zdravil, ker hidroklorotiazid lahko poviša raven sečne kisline v serumu. Morda bo potrebno povečanje odmerka probenecida ali sulfipirazona. Sočasno jemanje tiazidov ima lahko za posledico povečano pogostnost pojavljanja preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

### *Antiholinergična zdravila (npr. atropin, biperiden)*

Povečanje biološke uporabnosti diuretikov tiazidne vrste zaradi zmanjšanja motilitete prebavil in hitrosti praznjenja želodca.

### *Citotoksična zdravila (npr. ciklofosfamid, metotreksat)*

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravil skozi ledvice in lahko okrepijo njihove zaviralne učinke na kostni mozeg.

### *Salicilati*

V primeru velikih odmerkov salicilatov lahko hidroklorotiazid okrepi škodljive učinke salicilatov na osrednji živčni sistem.

### *Metildopa*

Obstajajo posamezna poročila o pojavu hemolitične anemije, do katere je prišlo pri sočasni uporabi hidroklorotiazida in metildope.

### *Ciklosporin*

Sočasno zdravljenje s ciklosporinom lahko poveča tveganje za pojav hiperurikemije in zapletov, povezanih s protinom.

### *Glikozidi digitalisa*

S tiazidi povzročena hipokaliemija ali hipomagneziemija spodbuja nastanek srčnih aritmij, ki jih povzroča digitalis.

### *Zdravila, na učinek katerih vplivajo motnje v koncentracijah kalija v serumu*

Kadar se kombinacija kalijev losartanat/hidroklorotiazid daje sočasno z zdravili, na katera vplivajo motnje v koncentraciji kalija v serumu (npr. digitalisovi glikozidi, antiaritmiki) in skupaj s spodaj navedenimi snovmi, ki povzročajo *torsades de pointes* (ki vključujejo nekatere antiaritmike), pri čemer je hipokaliemija dejavnik, zaradi katerega pride do *torsades de pointes*, je priporočljivo v rednih časovnih presledkih spremljati koncentracijo kalija v serumu in EKG:

- antiaritmiki iz skupine Ia (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid)
- antiaritmiki iz skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- nekateri antipsihotiki (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimoqid, haloperidol, droperidol)
- druga zdravila, npr. bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. eritromicin, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, i.v. vinkamin.

### *Kalcijeve soli*

Tiazidni diuretiki lahko zvišajo ravni kalcija v serumu zaradi zmanjšanega izločanja. Če moramo predpisati dodatke kalcija, je treba spremljati ravni kalcija in odmerjanje kalcija ustrezno prilagoditi.

#### *Medsebojna delovanja pri laboratorijskih preiskavah*

Zaradi učinkov na presnovo kalcija lahko tiazidi interferirajo s preizkusi za preverjanje delovanja obščitnične žleze (glejte poglavje 4.4).

#### *Karbamazepin*

Tveganje za pojav simptomatske hiponatriemije. Potrebno je klinično in biološko spremljanje.

#### *Kontrastna sredstva, ki vsebujejo jod:*

V primeru dehidracije, povzročene z diuretikom, je tveganje za pojav akutne odpovedi delovanja ledvic povečano, še posebno kadar se uporabljajo veliki odmerki kontrastnih sredstev, ki vsebujejo jod. Pred dajanjem kontrastnih sredstev, ki vsebujejo jod, je treba bolnike rehidrirati.

#### *Amfotericin B (intravenski), kortikosteroidi, ACTH, stimulirajoča odvajala ali glicirizin (prisoten v golostebelnem sladkem korenu)*

Hidroklorotiazid lahko še poveča motnje v ravnovesju elektrolitov, še 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 zdravila Losartan/hidroklorotiazid Lek je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
--

Epidemiološki dokazi kar zadeva tveganje za pojav teratogenosti po izpostavljanju zaviralcem angiotenzinske konvertaze v prvem trimesečju nosečnosti niso prepričljivi; kljub temu pa malo povečanega tveganja ni mogoče izključiti. Medtem ko ni na razpolago nobenih nadzorovanih epidemioloških podatkov o tveganjih, povezanih z uporabo antagonistov receptorjev za angiotenzin II (AIIRA), so lahko pri tej skupini zdravil prisotna podobna tveganja. Razen če neprekinjeno zdravljenje z antagonisti angiotenzina II ni nujno potrebno, je pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, treba preiti na zdravljenje z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, za katera je dokazano, da je njihova uporaba med nosečnostjo varna. Ko je nosečnost enkrat ugotovljena, je treba z zdravljenjem z antagonisti angiotenzina II takoj prenehati, in, če je primerno, začeti z zdravljenjem z drugimi zdravili.

Znano je, da izpostavljanje zdravljenju z antagonisti angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti povzroča škodljive učinke pri človeških zarodkih (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnija, upočasnjeno zakostenevanje lobanje) in pri novorojenčkih (odpoved delovanja ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru, da je do izpostavljanja antagonistom angiotenzina II prišlo od drugega trimesečja nosečnosti naprej, je priporočljivo izvajati ultrazvočna preverjanja delovanja ledvic in lobanje.

Dojenčke, katerih matere so jemale antagoniste angiotenzina II, je treba skrbno nadzorovati glede pojava hipotenzije (glejte tudi poglavje 4.3 in 4.4).

#### *Hidroklorotiazid:*

Za uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo so na voljo zgolj omejene izkušnje, še posebno med prvim trimesečjem. Študije na živalih so nezadostne.

Hidroklorotiazid prehaja skozi placento. Glede na farmakološke lastnosti delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju ogrozi perfuzijo placente in povzroči posledice pri plodu ali novorojenčku, kot so zlatenica, motnje v ravnovesju elektrolitov in trombocitopenija.



Hidroklorotiazida ne smemo uporabljati za zdravljenje nosečniškega edema, nosečniške hipertenzije ali preeklampsije zaradi tveganja zmanjšane volumna plazme in hipoperfuzije placente brez pozitivnih učinkov na potek obolenja.

Hidroklorotiazida ni priporočljivo uporabljati za zdravljenje osnovne hipertenzije pri nosečih ženskah, razen v redkih primerih, kjer ni mogoče nobeno drugo alternativno zdravljenje.

### Dojenje

*Antagonisti angiotenzina II (AIIRA):*

*Losartan:*

Ker ni na voljo nobenih podatkov o uporabi zdravila Losartan/hidroklorotiazid Lek med dojenjem, uporaba zdravila Losartan/hidroklorotiazid Lek ni priporočljiva, bolj zaželena so alternativna zdravljenja z boljšim varnostnim profilom med dojenjem, še posebej pri dojenju novorojenčka ali nedonošenčka.

*Hidroklorotiazid:*

Hidroklorotiazid se v majhnih količinah izloča v materino mleko. Pri velikih količinah tiazidi povzročajo intenzivno izločanje urina in lahko zavirajo izločanje mleka. Uporaba zdravila Losartan/hidroklorotiazid Lek med dojenjem ni priporočljiva. Pri uporabi zdravila Losartan/hidroklorotiazid Lek med dojenjem je potrebno uporabiti najnižji odmerek. Če doječa mati jemlje zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Lek, morajo biti odmerki čim manjši.

### Plodnost

Ni podatkov na ljudeh.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Raziskave o vplivih na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev niso bile opravljene. Vendar pa se je pri vožnji motornih vozil ali pri upravljanju strojev treba zavedati, da se lahko včasih med zdravljenjem z zdravili za zniževanje krvnega tlaka pojavi omotica in zaspanost, še posebno na začetku zdravljenja in ob povečevanju odmerka.

## **4.8 Neželeni učinki**

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti:

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ );

Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ );

Občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $<1/100$ );

Redki ( $\geq 1/10.000$  do  $<1/1.000$ );

Zelo redki ( $<1/10.000$ );

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V kliničnih raziskavah s kalijevim losartanatom in hidroklorotiazidom niso opazili neželenih učinkov, ki bi bili posebej značilni za to kombinacijo zdravil. Neželeni učinki so bili omejeni na tiste, ki so jih že prej opažali med zdravljenjem s kalijevim losartanatom in/ali hidroklorotiazidom.

V nadzorovanih kliničnih raziskavah pri zdravljenju esencialne hipertenzije je bila omotica edini z učinkovino povezan neželeni učinek, ki se je pojavljal z večjo pogostnostjo kot pri placebo, pri 1 % ali več bolnikih, ki so se zdravili z losartanom in hidroklorotiazidom.

Poleg teh učinkov so po uvedbi zdravila na tržišče poročali še o naslednjih neželenih učinkih:

organski sistem	neželeni učinek	pogostnost
bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatitis	redki
preiskave	hiperkaliemija, zvišane ravni ALT	redki

Dodatni neželeni učinki, ki so jih opažali pri eni izmed posameznih sestavin in bi se lahko pojavili tudi pri kombinaciji kalijev losartanat/hidroklorotiazid, so naslednji:

### Losartan

<b>organski sistem</b>	<b>neželeni učinek</b>	<b>pogostnost</b>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija, Henoch-Schönleinova purpura, ekhimoza, hemoliza	občasni
	trombocitopenija	neznana pogostnost
Srčne bolezni	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sternalgija, angina pectoris, AV blok II stopnje, možgansko-žilni dogodek, miokardni infarkt, palpitacije, aritmije (atrijske fibrilacije, sinusna bradikardija, tahikardija, ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija)	občasni
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vrtočlavica, zvenenje v ušesih	občasni
Očesne bolezni	zamegljen vid, pekoč občutek/ občutek zbadanja v očesu, konjunktivitis, zmanjšana ostrina vida	občasni
Bolezni prebavil	bolečina v trebuhu, navzea, diareja, dispepsija	pogosti
	zaprtje, zobobol, suha usta, vetrovi, gastritis, bruhanje, obstipacija	občasni
	pankreatitis	neznana pogostnost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, utrujenost, bolečina v prsnem košu	pogosti
	obrazni edem, edem, zvišana telesna temperatura	občasni
	simptomi podobni gripi, splošno slabo počutje	neznana pogostnost
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	nenormalnosti v delovanju jeter	neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost: anafilaktične reakcije, angioedem, vključno z otekanjem grla in glotisa, ki povzročita obstrukcijo dihal in/ali otekanje obraza, ustnic, žrela in/ali jezika; pri nekaterih od teh bolnikov so o angioedemu poročali v preteklosti, v povezavi z uporabo drugih zdravil, vključno z zaviralci ACE	redki
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija, protin	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični krči, bolečina v hrbtu, bolečina v nogah, mialgija	pogosti
	bolečina v roki, otekanje sklepov, bolečina v kolenu, mišično-skeletna bolečina, bolečina v rami, otrdelost, artralgijska, artritis, coksalgija, fibromialgija, mišična šibkost	občasni
	rabdomioliza	neznana pogostnost
Bolezni živčevja	glavobol, omotica	pogosti
	živčnost, parestezija, periferna nevropatija, tremor, migrena, sinkopa	občasni

	disgevizija	neznana pogostnost
Psihiatrične motnje	nespečnost	pogosti
	anksioznost, anksiozna motnja, panična motnja, zmedenost, depresija, nenavadne sanje, motnje spanja, somnolenca, slabši spomin	občasni
Bolezni sečil	okvara ledvic, odpoved ledvic	pogosti
	nokturija, pogosto odvajanje urina, okužba sečil	občasni
Motnje reprodukcije in dojk	zmanjšan libido, erektilna disfunkcija/impotenca	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj, okužba zgornjih dihal, nosna kongestija, sinuzitis, motnje povezane s sinusi	pogosti
	nelagodje v grlu, faringitis, laringitis, dispneja, bronhitis, epistaksa, rinitis, kongestija dihal	občasni
Bolezni kože in podkožja	alopecija, dermatitis, suha koža, eritem, zardevanje, fotosenzitivnost, pruritus, izpuščaj, urtikarija, potenje	občasni
Žilne bolezni	vaskulitis	občasni
	ortostatski učinki, povezani z odmerkom	neznana pogostnost
Preiskave	hiperkaliemija, blago zmanjšanje hematokrita in hemoglobina, hipoglikemija	pogosti
	blago zvišanje serumskih vrednosti sečnine in kreatinina	občasni
	zvišanje jetrnih encimov in bilirubina	zelo redki
	hiponatriemija	neznana pogostnost

### Hidroklorotiazid

<b>organski sistem</b>	<b>neželeni učinek</b>	<b>pogostnost</b>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitična anemija, levkopenija, purpura, trombocitopenija	občasni
Bolezni imunskega sistema	anafilaktična reakcija	redki
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija, hiperglikemija, hiperurikemija, hipokaliemija, hiponatriemija	občasni
Psihiatrične motnje	nespečnost	občasni
Bolezni živčevja	cefalalgija	pogosti
Očesne bolezni	prehodno zamegljen vid, ksantopsija	občasni
	odstop žilnice, akutna miopija, akutni glavkom zaprtega zakotja	neznana pogostnost
Žilne bolezni	nekrotizirajoči angiitis (vaskulitis, kožni vaskulitis)	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	respiratorni distres, vključno z pnevmonitisom in pljučnim edemom	občasni
	sindrom akutne respiratorne stiske (ARDS) (glejte poglavje 4.4.)	zelo redki
Bolezni prebavil	sialoadenitis, spazmi, draženje želodca, navzea, bruhanje, driska, zaprtost	občasni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	ikterus (intrahepatična holestaza), pankreatitis	občasni

Bolezni kože in podkožja	fotosenzitivnost, urtikarija, toksična epidermalna nekroliza	občasni
	kožni eritematozni lupus	neznana pogostnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični krči	občasni
Bolezni sečil	glikozurija, intersticijski nefritis, ledvična disfunkcija, ledvična odpoved	občasni
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)*	neznana pogostnost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zvišana telesna temperatura, omotica	občasni

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

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Na razpolago ni nobenih posebnih podatkov kar zadeva zdravljenje prevelikega odmerjanja kombinacije losartan/hidroklorotiazid. Zdravljenje je simptomatsko in podporno. Zdravljenje z zdravilom Losartan/hidroklorotiazid Lek je treba prekiniti in bolnika skrbno spremljati. Predlagani ukrepi vključujejo izzvanje bruhanja, če od zaužitja ni minilo veliko časa, ter zdravljenje dehidracije, motnje v ravnovesju elektrolitov, jetrne kome in hipotenzije z uveljavljenimi postopki.

#### Losartan

Na razpolago so le omejeni podatki kar zadeva zdravljenje prevelikega odmerjanja pri ljudeh. Najverjetneje bi se preveliko odmerjanje izrazilo s hipotenzijo in tahikardijo; zaradi parasimpatične (vagalne) stimulacije bi lahko prišlo do pojava bradikardije. V primeru, da bi prišlo do pojava simptomatske hipotenzije, je treba uvesti podporno zdravljenje.

Niti losartana niti aktivnega presnovka ni mogoče odstraniti s hemodializo.

#### Hidroklorotiazid

Najpogostejši znaki in simptomi, ki so jih opazili, so tisti, do katerih pride zaradi zmanjšanja količine elektrolitov (hipokaliemija, hipokloremija, hiponatriemija) in dehidracije, kar je posledica preizrazite diureze. Če je bolnik prejel tudi digitalis, lahko hipokaliemija še okrepi srčne aritmije.

Stopnja, do katere se hidroklorotiazid odstrani s hemodializo, ni bila ugotovljena.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

## 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem; Antagonisti angiotenzina II in diuretiki  
Oznaka ATC: C09DA01

### Kombinacija losartan/hidroklorotiazid

Za sestavini zdravila Losartan/hidroklorotiazid Lek so dokazali, da se njun učinek pri zmanjševanju krvnega tlaka sešteva, pri čemer se krvni tlak zmanjša v večjem obsegu kot pri vsaki sestavini posebej. Ta učinek je domnevno posledica komplementarnih delovanj obeh sestavin. Poleg tega kot posledica svojega diuretičnega učinka hidroklorotiazid povečuje aktivnost renina v plazmi, povečuje izločanje aldosterona, zmanjšuje koncentracijo kalija v serumu in zvišuje ravni angiotenzina II. Jemanje losartana blokira vsa fiziološko pomembna delovanja angiotenzina II in preko zaviranja aldosterona lahko zmanjša izgubljanje kalija, povezano z jemanjem diuretika.

Za losartan so pokazali, da ima blag in prehodni urikozuričen učinek. Za hidroklorotiazid so pokazali, da povzroča zmerno povečanje ravni sečne kisline; kombinacija losartana in hidroklorotiazida zmanjšuje z diuretiki povzročeno hiperurikemijo.

Antihipertenziven učinek zdravila Losartan/hidroklorotiazid Lek se ohranja v obdobju 24 ur. V kliničnih raziskavah, ki so trajale najmanj eno leto, se je antihipertenziven učinek z nadaljevanjem zdravljenja ohranjal. Kljub znatnemu znižanju krvnega tlaka jemanje kombinacije losartan/hidroklorotiazid ni imelo nobenega klinično pomembnega vpliva na hitrost srčnega utripa. V kliničnih preizkušanjih je po 12 tednih zdravljenja s 50 mg losartana in 12,5 mg hidroklorotiazida se je najnižja raven diastoličnega krvnega tlaka v sedečem položaju v povprečju znižala za vrednost do 13,2 mm Hg.

Kombinacija losartan/hidroklorotiazid je učinkovita pri zniževanju krvnega tlaka pri moških in ženskah, bolnikih črne rase in bolnikih drugih ras, pri mlajših (< 65 let) in starejših (≥ 65 let) bolnikih in je učinkovita pri vseh stopnjah hipertenzije.

### Losartan

Losartan je sintetično pridobljen peroralni antagonist receptorjev za angiotenzin II (vrste AT<sub>1</sub>). Angiotenzin II, močan vazokonstriktor, je najpomembnejši aktiven hormon reninsko-angiotenzinskega sistema in pomemben dejavnik pri patološki fiziologiji hipertenzije. Angiotenzin II se veže na AT<sub>1</sub> receptorje, ki se nahajajo v mnogih tkivih (npr. v gladkih mišicah žil, nadledvični žlezi, ledvicah in srcu) in sproža več pomembnih bioloških učinkov, vključno z vazokonstrikcijo in sproščanjem aldosterona. Angiotenzin II pospešuje tudi proliferacijo celic gladkih mišic.

Losartan selektivno blokira AT<sub>1</sub> receptorje. *In vitro* in *in vivo* tako losartan kot njegov aktivni karboksilni kislinski presnovek E-3174 blokirata vsa fiziološko pomembna delovanja angiotenzina II, neglede na njegov vir ali način njegove sinteze.

Losartan nima agonističnega delovanja niti ne blokira drugih hormonskih receptorjev ali ionskih kanalčkov, pomembnih za kardiovaskularno regulacijo. Poleg tega losartan ne zavira ACE (kininaze II), encima, ki razgrajuje bradikinin. Posledično ni nikakršne okrepitev neželenih učinkov, do katerih bi prišlo zaradi delovanja bradikinina.

Med dajanjem losartana odstranitev negativne povratne zveze angiotenzina II na izločanje renina povzroči povečano aktivnost renina v plazmi (PRA). Povečana aktivnost renina v plazmi ima za posledico povečanje koncentracije angiotenzina II v plazmi. Kljub tem povečanjem pa se ohranjata antihipertenzivna aktivnost in zniževanje koncentracije aldosterona v plazmi, kar kaže na učinkovito blokado receptorjev za angiotenzin II. Po prenehanju jemanja losartana se povečana aktivnost renina v plazmi in koncentracije angiotenzina II v treh dneh zmanjšajo na izhodiščne vrednosti.

Tako losartan kot njegov najpomembnejši aktivni presnovek imata veliko večjo afiniteto za AT<sub>1</sub> receptorje kot za AT<sub>2</sub> receptorje. Pri na masi temelječi primerjavi je aktivni presnovek 10- do 40-krat bolj učinkovit kot losartan.

V raziskavi, posebej načrtovani za ugotavljanje pogostnosti pojavljanja kašlja pri bolnikih, ki se zdravijo z losartanom, v primerjavi z bolniki, ki se zdravijo z zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE) je bila pogostnost pojavljanja kašlja, o kateri so poročali pri bolnikih, ki so prejeli losartan ali hidroklorotiazid podobna in je bila pomembno manjša kot pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralcem ACE. Poleg tega je pri skupni analizi 16 dvojno slepih kliničnih preizkušanj pri 4131 bolnikih, pogostnost pojavljanja kašlja, o katerem so poročali spontano pri bolnikih, ki so se zdravili z losartanom, bila podobna (3,1 %) tisti, ki so jo ugotovili pri bolnikih, ki so se zdravili s placebom (2,6 %) ali hidroklorotiazidom (4,1 %), medtem ko je bila pogostnost pojavljanja pri zaviralcih ACE 8,8 %.

Pri hipertenzivnih bolnikih s proteinurijo, ki niso imeli sladkorne bolezni, je jemanje kalijevega losartanata pomembno zmanjšalo proteinurijo, frakcijsko izločanje albumina in IgG. Losartan vzdržuje hitrost glomerularne filtracije in zmanjšuje filtracijsko frakcijo. Na splošno losartan povzroči zmanjšanje koncentracije sečne kisline v serumu (običajno < 0,4 mg/dl), ta učinek se je pri kroničnem zdravljenju ohranjal.

Losartan nima nobenega učinka na avtonomne reflekse in nobenega trajnega učinka na noradrenalin v plazmi.

Pri bolnikih z odpovedjo levega ventrikla sta 25 mg in 50 mg odmerka losartana povzročila pozitivne hemodinamske in nevrohormonalne učinke, ki so se kazali v povečanju srčnega indeksa in znižanju pljučnega kapilarnega zagozditvenega tlaka, sistemskega žilnega upora, srednjega sistemskega arterijskega tlaka in frekvence srčnega utripa in v znižanju ravni aldosterona oziroma noradrenalina v obtoku. Pojavljanje hipotenzije pri teh bolnikih z odpovedjo srca je bilo odvisno od velikosti odmerka.

#### Raziskave pri bolnikih s hipertenzijo

V nadzorovanih kliničnih raziskavah je enkrat dnevno dajanje losartana bolnikom z blago do zmerno esencialno hipertenzijo imelo za posledico statistično pomembno zmanjšanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka. Merjenja krvnega tlaka 24 ur po odmerku v primerjavi z merjenji, izvedenimi 5 do 6 ur po zaužitju odmerka so pokazale, da gre za zmanjšanje krvnega tlaka v obdobju 24 ur; naraven dnevni ritem se je ohranil. Zmanjšanje krvnega tlaka na koncu odmernega časovnega obdobja je znašalo 70 do 80 % učinka, ki so ga zaznali 5 do 6 ur po odmerku.

Prenehanje jemanja Losartana pri bolnikih s hipertenzijo ni imelo za posledico nenadnega povečanja krvnega tlaka (rebound). Kljub znatnemu zmanjšanju krvnega tlaka Losartan ni imel nobenih klinično pomembnih učinkov na frekvenco srčnega utripa.

Losartan je enako učinkovit pri moških in ženskah, in pri mlajših (starih manj od 65 let) ter pri starejših bolnikih s hipertenzijo.

#### Raziskava LIFE

Raziskava LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*) je bila randomizirana, trojno slepa raziskava z aktivno kontrolo, v katero je bilo vključenih 9193 hipertenzivnih bolnikov, starih od 55 do 80 let, z elektrokardiografsko potrjeno hipertrofijo levega prekata. Bolniki so bili po naključnem razporedu razdeljeni v skupini, ki sta enkrat na dan prejeli 50 mg losartana ali 50 mg atenolola. Če s tem niso dosegli ciljnega krvnega tlaka (< 140/90 mmHg), so najprej dodali hidroklorotiazid (12,5 mg), potem pa so, če je bilo potrebno, odmerek losartana oziroma atenolola povečali na 100 mg enkrat dnevno. Če je bilo potrebno, so za doseganje ciljnega krvnega tlaka dodali druga antihipertenzivna zdravila z izjemo zaviralcev angiotenzinske konvertaze, zaviralcev angiotenzina II, ali zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta. Spremljanje je v povprečju trajalo 4,8 let. Primaren cilj študije sta sestavljali srčno-žilna obolevnost in umrljivost, merjeni z zmanjšanjem kombinirane pogostnosti pojavljanja smrti zaradi obolenj srca in ožilja, možganske kapi in miokardnega infarkta. Krvni tlak se je pri obeh skupinah pomembno znižal na podobne ravni. Zdravljenje z losartanom v primerjavi z atenololom je imelo za posledico 13,0 % zmanjšanje tveganja

( $p = 0,021$ , 95 % interval zaupanja 0,77 - 0,98) pri bolnikih, ki so dosegli primarni sestavljeni cilj študije. To je bilo v glavnem mogoče pripisati zmanjšanju pogostosti pojavljanja kapi. Zdravljenje z losartanom je tveganje za pojav kapi zmanjšalo za 25 % v primerjavi z atenololom ( $p=0,001$  95 % interval zaupanja 0,63 - 0,89). Število smrtnih primerov zaradi obolenj srca in ožilja in miokardnega infarkta se med zdravljenima skupinama ni pomembno razlikovalo.

#### 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 opažali 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 neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

#### Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja tiazidnih diuretikov ni povsem znan. Tiazidi vplivajo na tubularne mehanizme reabsorpcije elektrolitov v ledvicah, s čimer neposredno povečujejo izločanje natrija in kloridov v približno enakih količinah. Diuretično delovanje hidroklorotiazida zmanjšuje volumen plazme, povečuje aktivnost renina v plazmi, povečuje izločanje aldosterona, posledica tega pa je povečano izgubljanje kalija in bikarbonatov s sečem in zniževanje ravni kalija v serumu. Reninsko-aldosteronsko povezavo uravnava angiotenzin II, zato sočasno dajanje antagonistov receptorjev angiotenzina II zmanjšuje izgubo kalija, ki je povezana s tiazidnimi diuretiki.

Po peroralni uporabi se diureza začne v dveh urah, najbolj izrazita je po približno štirih urah, traja pa približno od 6 do 12 ur, antihipertenzivni učinek pa se ohranja 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  $\geq 50.000$  mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obojnih (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 se nato pri prvem prehodu preko jeter presnavlja v aktiven karboksilni kislinski presnovek in druge neaktivne presnovke.

Sistemska biološka uporabnost tablet losartana znaša približno 33 %. Povprečne največje koncentracije losartana so dosežene v 1 uri, njegovega aktivnega presnovka pa v 3 do 4 urah. Kadar so zdravilo dajali s standardiziranim obrokom hrane, niso zaznali nobenega klinično pomembnega vpliva na profil koncentracij losartana v plazmi.

## Porazdelitev

### *Losartan*

Tako losartan kot tudi njegov aktivni presnovek sta  $\geq 99$  % vezana na plazemske beljakovine, prvenstveno na albumin. Volumen porazdelitve losartana je 34 litrov. Raziskave pri podganah nakazujejo, da losartan v zelo majhnem obsegu prehaja krvno-možgansko pregrado, če sploh.

### *Hidroklorotiazid*

Hidroklorotiazid prehaja placentno pregrado, ne pa krvno-možganske pregrade, in se izloča v mleko.

## Biotransformacija

### *Losartan*

Približno 14 % intravenskega ali peroralnega odmerka losartana se pretvori v njegov aktivni presnovek. Po peroralnem ali po intravenskem odmerku s  $^{14}\text{C}$  označenega kalijevega losartanata je radioaktivnost plazme v obtoku primarno posledica losartana in njegovega aktivnega presnovka. Pri približno enem odstotku preiskovanih posameznikov so opazili neznatno pretvorbo losartana v njegov aktivni presnovek.

Poleg aktivnega presnovka se tvorijo tudi neaktivni presnovki, vključno z dvema glavnima presnovkoma, ki nastaneta s hidrosilicijo butilne stranske verige, in manj pomembnim presnovkom, N-2 tetrazol glukuronidom.

## Izločanje

### *Losartan*

Plazemski očistek losartana znaša približno 600 ml/minuto, njegovega aktivnega presnovka pa 50 ml/minuto. Ledvični očistek losartana in njegovega aktivnega presnovka znaša približno 74 ml/min oziroma 26 ml/min. Če se losartan daje peroralno, se približno 4 % odmerka izloči v nespremenjeni obliki s sečem, približno 6 % odmerka pa se izloči s sečem v obliki aktivnega presnovka. Farmakokinetika losartana in njegovega aktivnega presnovka je linearna pri odmerkih kalijevega losartanata do 200 mg.

Po peroralnem jemanju se koncentracije losartana in njegovega aktivnega presnovka v plazmi zmanjšujejo poliekspONENTNO, s končnim razpolovnim časom, ki znaša približno 2 uri, oziroma 6 do 9 ur. Med dajanjem 100 mg odmerka enkrat dnevno se niti losartan niti njegov aktivni presnovek pomembno ne kopičita v plazmi.

K odstranjevanju kalijevega losartanata in njegovih presnovkov pri ljudeh prispevata tako izločanje z žolčem kot izločanje s sečem. Po peroralnem odmerku s  $^{14}\text{C}$  označenega kalijevega losartanata je pri ljudeh približno 35 % radioaktivnosti mogoče zaznati v seču, 58 % pa v blatu.

### *Hidroklorotiazid*

Hidroklorotiazid se ne presnavlja, temveč se hitro izloči preko ledvic. Če so koncentracije v plazmi spremljali najmanj 24 ur, so ugotovili, da se je razpolovni čas izločanja iz plazme gibal med 5,6 in 14,8 urami. Najmanj 61 odstotkov peroralnega odmerka se v 24 urah izloči v nespremenjeni obliki.

## Značilnosti pri bolnikih



### *Losartan-hidroklorotiazid*

Plazemske koncentracije losartana in njegovega aktivnega presnovka ter absorpcija hidroklorotiazida se pri starejših bolnikih s hipertenzijo ne razlikujejo pomembno od tistih pri mladih ljudeh s hipertenzijo.

### *Losartan*

Po peroralnem dajanju bolnikom z blago do zmerno alkoholno cirozo jeter so bile plazemske koncentracije losartana in njegovega aktivnega presnovka 5-krat oziroma 1,7-krat večje od tistih, ki so jih ugotovili pri mladih moških prostovoljcih.

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

Niti losartana niti aktivnega presnovka ni mogoče odstraniti s hemodializo.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij splošne farmakologije, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Možnost škodljivega delovanja kombinacije losartan/hidroklorotiazid so preverjali v raziskavah kronične toksičnosti, ki so trajale do šest mesecev, pri podganah in psih po peroralnem dajanju, spremembe, ki so jih v teh raziskavah opazili, pa je v glavnem povzročala losartanska komponenta. Dajanje kombinacije losartan/hidroklorotiazid je povzročilo zmanjšanje parametrov rdeče krvne slike (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), povečanje koncentracije iz sečnine izhajajočega dušika v serumu, zmanjšanje mase srca (brez histološke povezave) in spremembe v prebavilih (lezije v sluznicah, razjede, erozije, krvavitve).

Pri podganah in kuncih, ki so jim dajali kombinacijo losartan/hidroklorotiazid, niso ugotovili nobenih znakov teratogenosti. Škodljivo delovanje na plod pri podganah, ki se je odražalo v majhnem povečanju nadštevilnih reber pri generaciji F1, so opazili, kadar so samicam to kombinacijo dajali pred brejostjo in med njo. Kot so opazili pri raziskavah z losartanom samim, je do škodljivih učinkov na plod in novorojence, vključno s toksičnostjo za ledvice in smrtjo ploda, prihajalo, kadar so brejim podganam kombinacijo losartan/hidroklorotiazid dajali v poznem obdobju brejosti in/ali laktacije.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### *Jedro:*

mikrokristalna celuloza  
laktoza monohidrat  
predgelirani koruzni škrob  
koloidni brezvodni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

#### 50 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

##### *Filmska obloga:*

hipromeloza  
hidroksipropilceluloza  
rumeni železov oksid (E172)  
titanov dioksid (E171)

#### 100 mg/25 mg filmsko obložene tablete

##### *Filmska obloga:*

hipromeloza  
hidroksipropilceluloza  
rumeni železov oksid (E172)

titanov dioksid (E171)  
makrogol (400)  
smukec

## 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

## 6.3 Rok uporabnosti

2 leti

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

### 50 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omot: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Plastenka: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

### 100 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Al/Al pretisni omot: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Aclar/Al pretisni omot: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Plastenka: Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete so pakirane v Al/Al pretisne omote ali Aclar/Al pretisne omote, ki so vstavljeni v škatlo ali pa so pakirane v HDPE vsebnik s PP navojno zaporko z za otroke varno, navojno zaporko ali brez nje.

Pretisni omoti: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 in 100 filmsko obloženih tablet

Pretisni omot (s posameznimi odmerki): 50 filmsko obloženih tablet

Plastenka: 100, 250 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova ulica 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

## 8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Losartan/hidroklorotiazid Lek 50 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete: H/09/00950/001-028

Losartan/hidroklorotiazid Lek 100 mg/25 mg filmsko obložene tablete: H/09/00950/055-082

## 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. 6. 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 20. 8. 2019

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

25. 3. 2022