

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

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

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg kalijevega losartanata in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele okrogle bikonveksne filmsko obložene tablete z vtisnjanim napisom 100 in 12,5 na eni strani.

### 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

##### Hipertenzija

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

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.

Običajen vzdrževalen odmerek je ena tableta zdravila Losartan/hidroklorotiazid Lek 50 mg/12,5 mg (kalijev losartanat 50 mg/hidroklorotiazid 12,5 mg) enkrat na dan. 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 (kalijev losartanat 100 mg/ hidroklorotiazid 25 mg) na dan. Največji odmerek je ena tableta zdravila Losartan/hidroklorotiazid Lek 100 mg/25 mg na dan. Na splošno se antihipertenzivni učinek doseže v treh do štirih tednih po začetku zdravljenja. Zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Lek 100 mg/12,5 mg (losartan 100 mg/hidroklorotiazid 12,5 mg) je na voljo za tiste bolnike, ki jemljejo 100 mg kalijevega losartanata in potrebujejo dodaten nadzor krvnega tlaka.

##### Uporaba zdravila pri bolnikih z okvaro ledvic in pri bolnikih, ki so na hemodializi

Uporaba tablet, ki vsebujejo kalijev losartanat in hidroklorotiazid, ni priporočljiva pri bolnikih, pri katerih se izvaja hemodializa. Tablete, ki vsebujejo kombinacijo losartan/hidroklorotiazid, se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (t.j. očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.3).

Uporaba zdravila pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom

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

Uporaba zdravila pri bolnikih z okvaro jeter

Kombinacija kalijev losartanat/hidroklorotiazid je kontraindicirana pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Uporaba zdravila pri starejših bolnikih

Prilagajanje odmerkov pri starejših bolnikih običajno ni potrebno.

Uporaba zdravila pri otrocih in mladostnikih (< 18 let)

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.

Tableto 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 za losartan, za druge sulfonamidne derivate (kot je hidroklorotiazid), ali za katerokoli pomožno snov;
- hipokaliemija ali hiperkalcemija, ki se ne odzivata na zdravljenje;
- huda okvara jeter; holestaza in motnje zaradi obstrukcije žolčevoda;
- hiponatriemija, ki se ne odziva na zdravljenje;
- simptomatska hiperurikemija/protin;
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.4 in 4.6);
- huda okvara 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 pojava 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 zelo poudarjenega zdravljenja z diuretiki, omejenega vnosa soli v telo s hrano, diareje ali bruhanja prišlo do zmanjšanja volumna tekočine in/ali natrija v telesu, lahko pride do pojava simptomatske hipotenzije, posebno po prvem odmerku. Taka stanja je treba popraviti pred začetkom dajanja zdravila Losartan/hidroklorotiazid Lek (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

*Neravnovesje elektrolitov*

Neravnovesja elektrolitov so pogosta pri bolnikih z okvaro 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 očistkom kreatinina med 30 do 50 ml/min. Sočasna uporaba diuretikov, ki zadržujejo kalij, kalijevih dodatkov in nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, skupaj s kombinacijo losartan/hidroklorotiazid ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

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

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkalemijo 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.

### *Okvara delovanja jeter*

Na temelju farmakokinetičnih podatkov, ki kažejo pomembno povečane plazemske koncentracije losartana pri cirotičnih bolnikih, je treba zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Lek uporabljati previdno pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter v anamnezi. Nobenih izkušenj ni z zdravljenjem z losartanom pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Zato je zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Lek kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

### *Okvara delovanja ledvic*

Kot posledica zaviranja sistema renin-angiotenzin-aldosteron 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 povečanih 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 renin-angiotenzin-aldosteronskega 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 lahko imelo za posledico miokardni infarkt ali možgansko kap.

### *Popuščanje srca*

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

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

Posebna pozornost je potrebna pri bolnikih s stenozo aortne ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

### *Etnične razlike*

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

### *Nosečnost*

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se med nosečnostjo ne sme začeti. Razen v primeru, ko je nadaljevanje zdravljenja s kombinacijo kalijev losartanat/hidroklorotiazid 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 zdravilom Losartan/hidroklorotiazid Lek nemudoma prenehati in, če je primerno, začeti z zdravljenjem z drugim zdravilom (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

### Hidroklorotiazid

#### *Hipotenzija in neravnovesje elektrolitov / tekočine*

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 neravnovesja tekočine ali elektrolitov, npr. zmanjšanje volumna tekočine, hiponatriemija, hipokloremična alkalozna, hipomagneziemija ali hipokaliemija, do katerih lahko pride ob pojavu diareje 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 bo lahko potrebno prilagoditi odmerjanje insulina ali peroralnih hipoglikemičnih zdravil (glejte poglavje 4.5). Latentni diabetes mellitus lahko med zdravljenjem s tiazidi postane manifesten.

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

Z zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki so lahko povezane povečane ravni holesterola in trigliceridov.

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

#### *Okvara jeter*

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

Zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Lek je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3 in 5.2).

#### *Ostalo*

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

#### *Preverjanje uživanja prepovedanih poživil*

Hidroklorotiazid bi lahko povzročil pozitiven rezultat pri preverjanju uživanja prepovedanih poživil.

## **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 zavirajo angiotenzin II ali njegove učinke, sočasna uporaba diuretikov, ki zadržujejo kalij (na primer spironolakton, triamteren ali amilorid), kalijevi dodatki ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, 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 angiotenzina II.

Kadar se antagonisti angiotenzina II jemljejo sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs – *Non-Steroidal Anti-Inflammatory drugs*) (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 ali diuretikov in NSAIDs 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 zaviralcev angiotenzina II lahko za posledico še nadaljnje poslabšanje delovanja ledvic. Ti učinki so običajno reverzibilni.

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.

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 zmanjšanega delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

### 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 zdravila in insulin)*

Zdravljenje s tiazidi lahko vpliva na toleranco glukoze. Morda bo potrebno prilagoditi odmere 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.

*Druga 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 43 % (holestiramin) oz. 85 % (holestipol).

*Kortikosteroidi, ACTH*

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

*Presorni amini (npr. adrenalin)*

Možen je zmanjšan odziv na presorne 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 zmanjšujejo izločanje litija preko ledvic in prispevajo velik delež tveganja za pojav škodljivih učinkov litija; sočasna uporaba ni priporočljiva.

*Zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje protina (npr. probenecid, sulfinpirazol, alopurinol)*

Morda bo potrebno prilagoditi odmerke urikozuričnih zdravil, ker hidroklorotiazid lahko poviša raven sečne kisline v serumu. Morda bo potrebno povečanje odmerka probenecida ali sulfinpirazola. 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. ciklofosamid, metotreksat)*

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravil preko ledvic 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* (ventrikularna tahikardija) (ki vključujejo nekatere antiaritmike), pri čemer je hipokaliemija dejavnik, zaradi katerega pride do *torsades de pointes* (ventrikularna tahikardija), 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, sparfloksacin, terfenadin, i.v. vinkamin.

*Kalcijeve soli*

Tiazidni diuretiki lahko zvišajo ravni kalcija v serumu zaradi zmanjšane 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 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 (parenteralni), kortikosteroidi, ACTH, stimulirajoča odvajala ali glicirizin (nahaja se v korenini sladkega korena)*

Hidroklorotiazid lahko še poveča neravnovesje elektrolitov, še zlasti hipokaliemijo.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

#### *Antagonisti angiotenzina II – losartan:*

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

Epidemiološki dokazi, kar zadeva tveganje za pojav teratogenosti po izpostavljanju zaviralcem ACE 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 angiotenzina II (AIIAs – *Angiotensin II Receptor Inhibitors*), so lahko pri tej skupini zdravi prisotna podobna tveganja. Razen če neprekinjeno zdravljenje z AIIA ni nujno potrebno, je pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, treba preiti na zdravljenje z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, za katera je dokazano, da imajo ustrezen varnostni profil za uporabo med nosečnostjo. Ko je nosečnost enkrat ugotovljena, je treba zdravljenje 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, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in škodljive učinke pri novorojenčkih (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte tudi 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 spremljati glede pojava hipotenzije (glejte tudi poglavje 4.3 in 4.4).

#### *Hidroklorotiazid*

Izkušnje z uporabo hidroklorotiazida v nosečnosti, še posebno v prvem trimesečju, so omejene. Na živalih je bilo opravljenih premalo študij.

Hidroklorotiazid prehaja skozi placento. Zaradi farmakološkega mehanizma delovanja hidroklorotiazida njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti vpliva na fetoplacentarno perfuzijo in lahko pri plodu in novorojenčku povzroči učinke kot so zlatenica, motnje v ravnovesju elektrolitov in trombocitopenijo.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje gestacijskega edema, gestacijske hipertenzije ali preeklampsije zaradi tveganja zmanjšanja volumna plazme in hipoperfuzije placente, brez ugodnega učinka na potek bolezni.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v redkih primerih, ko ne pride v poštev nobeno drugo zdravljenje.

### Dojenje

#### *Antagonisti angiotenzina II - losartan:*

Ker ni na razpolago nobenih podatkov o uporabi zdravila Losartan/hidroklorotiazid Lek med dojenjem, uporaba zdravila Losartan/hidroklorotiazid Lek ni priporočljiva. Prednost imajo druga zdravila, za katera je dokazano, da imajo ustrezen varnostni profil za uporabo med dojenjem. Še posebno pri dojenju novorojenčkov ali nedonošenčkov.

#### *Hidroklorotiazid:*

Hidroklorotiazid se v majhnih količinah izloča v materino mleko. Tiazidi lahko v velikih količinah povzročijo intenzivno diurezo in lahko zavrejo nastanek mleka. Uporaba zdravila Losartan/hidroklorotiazid Lek med dojenjem ni priporočljiva. 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 s stroji**

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji 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**

Pogostnost pojavljanja spodaj navedenih neželenih učinkov v posameznih organskih sistemih je definirana v skladu z naslednjim dogovorom:

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 preskušanjih 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 preskušanjih 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 odstotku 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:

#### *Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

redki: hepatitis

#### *Preiskave*

redki: hiperkaliemija, povišane ravni ALT



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

#### *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: tesnoba, anksiozne motnje, panična motnja, zmedenost, depresija, nenormalne sanje, motnje spanja, somnolenca, motnje spomina

#### *Bolezni živčevja*

pogosti: glavobol, omotica

občasni: nervoza, parestezije, periferna nevropatija, tremor, migrena, sinkopa

neznana pogostnost: dizgevizija

#### *Očesne bolezni*

občasni: zamegljen vid, občutek pečenja/zbadanja v očesu, konjunktivitis, zmanjšanje ostrine vida

#### *Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta*

občasni: vrtoglavica, tinitus

#### *Srčne bolezni*

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

#### *Žilne bolezni*

občasni: vaskulitis

neznana pogostnost: od odmerka odvisni ortostatski učinki

#### *Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*

pogosti: kašelj, okužbe zgornjih dihal, zamašen nos, sinusitis, težave s sinusi

občasni: nelagodje v žrelu, faringitis, laringitis, dispneja, bronhitis, krvavitev iz nosu, rinitis, respiratorna kongestija

#### *Bolezni prebavil*

pogosti: bolečine v trebuhu, navzea, diareja, dispepsija

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

#### *Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

neznana pogostnost: nepravilnosti delovanja jeter

#### *Bolezni kože in podkožja*

občasni: alopecija, dermatitis, suha koža, eritem, vročinski oblivi, fotosenzibilnost, srbenje, kožni izpuščaji, koprivnica, znojenje

#### *Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva*

pogosti: mišični krči, bolečine v hrbtu, bolečine v nogah, bolečine v mišicah

občasni: bolečine v zgornjih okončinah, otekanje sklepov, bolečine v kolenu, bolečine v mišicah in skeletu, bolečine v ramenih, togost, bolečine v sklepih, artritis, bolečina v kolku, fibromialgija, oslabeledost mišic  
 neznana pogostnost: 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 prsnem košu

občasni: edem obraza, povišana telesna temperatura

#### *Preiskave*

pogosti: hiperkaliemija, blago zmanjšanje vrednosti hematokrita in hemoglobina

občasni: blago zvišanje ravni sečnine in kreatinina v serumu

zelo redki: zvišanje ravni jetrnih encimov in bilirubina

#### Hidroklorotiazid

#### *Bolezni krvi in limfatičnega sistema*

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

#### *Bolezni imunskega sistema*

redki: anafilaktična reakcija

#### *Presnovne in prehranske motnje*

občasni: anoreksija, hiperglikemija, hiperurikemija, hipokaliemija, hiponatriemija

#### *Psihiatrične motnje*

občasni: nespečnost

#### *Bolezni živčevja*

pogosti: glavobol

#### *Očesne bolezni*

občasni: prehodno zamegljen vid, ksantopsija

#### *Žilne bolezni*

občasni: nekrotizirajoč angiitis (vaskulitis, kožni vaskulitis)

#### *Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*

občasni: dihalna stiska vključno s pneumonitisom in pljučnim edemom

#### *Bolezni prebavil*

občasni: sialoadenitis, spazmi, draženje želodca, navzea, bruhanje, driska, zaprtje

#### *Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

občasni: zlatenica (intrahepatična holestaza), pankreatitis

#### *Bolezni kože in podkožja*

občasni: fotosenzibilnost, koprivnica, toksična epidermalna nekroliza

neznana pogostnost: kožni lupus eritematozus

#### *Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva*

občasni: mišični krči

### *Bolezni sečil*

občasni: glikozurija, intersticijski nefritis, nepravilno delovanje ledvic, odpoved ledvic

### *Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*

občasni: povišana 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 zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.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, neravnovesje 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: 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 raven kalija v serumu in zvišuje ravni angiotenzina II. Jemanje losartana blokira vsa fiziološko pomembna

delovanja angiotenzina II preko zaviranja aldosterona lahko zmanjša izgubljanje kalija, povezano z jemanjem diuretika.

Za losartan so pokazali, da ima blag in prehodan 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 študijah, 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 učinkovito pri vseh stopnjah hipertenzije.

### Losartan

Losartan je sintetično pridobljen peroralen antagonist angiotenzina II (vrste AT<sub>1</sub>). Angiotenzin II, močan vazokonstriktor, je najpomembnejši aktiven hormon renin-angiotenzin 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 farmakološko aktivni karboksilni kislinski presnovek E-3174 blokirata vsa fiziološko pomembna delovanja angiotenzina II, ne glede 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 – Plasma-Renin-Activity). 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 študiji, 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.

### Študije hipertenzije

V nadzorovanih kliničnih študijah je enkrat na dan 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.

### Študija LIFE

Študija LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*) je bila randomizirana, trojno slepa študija 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 prejemale 50 mg losartana ali 50 mg atenolola. Če s tem niso dosegli ciljnega krvnega tlaka (< 140/90 mm Hg), so najprej dodali hidroklorotiazid (12,5 mg), potem pa so, če je bilo potrebno, odmerek losartana oziroma atenolola povečali na 100 mg enkrat na dan. Če je bilo potrebno, so za doseganje ciljnega krvnega tlaka dodali druga antihipertenzivna zdravila z izjemo zaviralcev angiotenzinske konvertaze, antagonistov 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 do 0,98) pri bolnikih, ki so dosegli primarni sestavljeni cilj študije. To je bilo v glavnem mogoče pripisati zmanjšanju pogostnosti 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 do 0,89). Število smrtnih primerov zaradi obolenj srca in ožilja in miokardnega infarkta se med zdravljenima skupinama ni pomembno razlikovalo.

### Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja tiazidnih diuretikov ni v celoti znan. Tiazidi vplivajo na tubularne mehanizme reabsorpcije elektrolitov v ledvicah, s čemer 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. Povezavo renin-aldosteron uravnava angiotenzin II, zato sočasno dajanje antagonistov angiotenzina II zmanjšuje izgubo kalija, ki je povezana s tiazidnimi diuretiki.

Po peroralni uporabi se diureza začne v 2 urah, najbolj izrazita je po približno 4 urah, traja pa približno od 6 do 12 ur, antihipertenzivni učinek pa se ohranja do 24 ur.

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

## **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 in so dosežene v 1 uri, koncentracije 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. Študije 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 opažali 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/min (10 ml/s), njegovega aktivnega presnovka pa 50 ml/min (0,8 ml/s). Ledvični očistek losartana in njegovega aktivnega presnovka znaša približno 74 ml/min (1,2 ml/s) oziroma 26 ml/min (0,4 ml/s). 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 poliekspontno, s končnim razpolovnim časom, ki znaša približno 2 uri, oziroma 6 do 9 ur. Med dajanjem 100 mg odmerka enkrat na dan 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 <sup>14</sup>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 skozi ledvica. 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.

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 študijah kronične toksičnosti, ki so trajale do šest mesecev, pri podganah in psih po peroralnem dajanju, spremembe, ki so jih v teh študijah 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 dušika sečnine v serumu, zmanjšanje mase srea (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 brestjo in med njo. Kot so opazili pri študijah 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 brestje in/ali laktacije.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### *Jedro tablete:*

mikrokristalna celuloza in koloidni silicijev dioksid  
 brezvodni koloidni silicijev dioksid  
 premrežen natrijev karmelozat  
 silicijev dioksid  
 magnezijev stearat

#### *Filmska obloga:*

hipromeloza  
 hidroksipropilceluloza  
 titanov dioksid (E171)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po prvem odprtju stekleničke: 6 mesecev

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

OPA/Al/PVC//Al pretisni omoti: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini.  
 Beli Aclar/PVC//Al pretisni omoti: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini.

Plastenka iz HDPE z navojno zaporko iz PP: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

- OPA/Al/PVC//Al pretisni omoti
- beli Aclar/PVC//Al pretisni omoti
- bela plastenka iz HDPE z navojno zaporko iz polipropilena (PP)

Plastenka iz HDPE vsebujejo silikagel kot sušilno sredstvo (za absorpcijo vlage), ki se nahaja v plastični navojni zaporki ali v kapsuli/vrečici. Silikagel v kapsuli/vrečici ni za uživanje.

Pretisni omoti: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 in 100 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



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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

H/09/00950/029-054

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 10.06.2009

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

23.03.2015