

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Lorista H
50 mg/12,5 mg filmom obložena tableta

Lorista HD
100 mg/25 mg filmom obložena tableta

losartan, hidrohlorotiazid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lorista H 50 mg/12,5 mg filmom obložena tableta
Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg losartan kalija i 12,5 mg hidrohlorotiazida.

Lorista H 100 mg/25 mg filmom obložena tableta
Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg losartan kalija i 25 mg hidrohlorotiazida.

Pomoćna supstanca: laktoza monohidrat.

Jedna tableta sadrži:

	Lorista H 50 mg/12,5 mg	Lorista HD 100 mg/25 mg
laktoza	59,98 mg	119,95 mg

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Lorista H 50 mg/12,5 mg: žute, ovalne, lagano izbočene tablete, s razdjelnim urezom na jednoj strani.

Razdjelni urez nije namijenjen lomljenju tablete.

Lorista HD 100 mg/25 mg: žute, ovalne, lagano izbočene tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijekovi Lorista H 50 mg/12,5 mg i Lorista HD 100 mg/25 mg su indicirani za liječenje esencijalne hipertenzije kod bolesnika kod kojih krvni pritisak nije odgovarajuće regulisan samo losartanom ili samo hidrohlorotiazidom.

4.2. Doziranje i način primjene

Hipertenzija

Kombinacija losartana i hidrohlorotiazida nije namijenjena za početno liječenje nego za bolesnike kod kojih krvni pritisak samo losartanom ili hidrohlorotiazidom nije adekvatno regulisan.

Preporučujemo titraciju doza s pojedinačnim aktivnim supstancama (losartanom i hidrohlorotiazidom).

Ako je klinički prikladno, kod bolesnika kod kojih krvni pritisak nije odgovarajuće kontrolisan odmah možete prijeći s liječenja jednom aktivnom supstancom na liječenje fiksnom kombinacijom.

Uobičajena doza održavanja lijeka Loriste H jest jedna tableta Loriste H 50 mg/12,5 mg (50 mg losartana i 12,5 mg hidrohlorotiazida) jedanput na dan. Bolesnicima koji na lijek Loristu H 50 mg/12,5 mg ne reaguju adekvatno, dozu možete povećati na jednu tabletu Loriste HD 100 mg/25 mg (100 mg losartana i 25 mg hidrohlorotiazida) jedanput na dan. Najveća doza jest jedna tableta Loriste HD 100 mg/25 mg jedanput na dan. Antihipertenzivni učinak je kod većine bolesnika dostignut kroz tri do četiri

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

sedmice nakon početka liječenja.

Doziranje kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom i bolesnika na hemodijalizi

Bolesnicima s umjereno oštećenom bubrežnom funkcijom (tj. s klirensom kreatinina 30 - 50 mL/min), početnu dozu nije potrebno prilagođavati. Kombinaciju losartana i hidrohlorotiazida ne preporučujemo bolesnicima na hemodijalizi. Tablete koje sadržavaju losartan i hidrohlorotiazid ne smiju uzimati bolesnici s jako narušenom bubrežnom funkcijom (tj. s klirensom kreatinina < 30 mL/min) (pogledajte poglavlje 4.3).

Doziranje kod bolesnika sa smanjenim intravaskularnim volumenom

Prije upotrebe tableta s losartanom i hidrohlorotiazidom treba normalizirati intravaskularni volumen i koncentraciju natrija.

Doziranje kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre

Lijek s losartanom i hidrohlorotiazidom je kontraindiciran kod bolesnika s jako oštećenom funkcijom jetre (pogledajte poglavlje 4.3).

Stariji bolesnici

Starijim bolesnicima obično nije potrebno prilagođavati dozu.

Djeca i adolescenti (< 18 godina)

Budući da nema iskustava, kombinacija losartana i hidrohlorotiazida ne smije se primjenjivati kod njih.

Način primjene

Lijekove Loristu H 50 mg/12,5 mg i Loristu HD 100 mg/25 mg možete uzimati zajedno s drugim antihipertenzivnim lijekovima (*vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1*).

Tabletu treba progutati s čašom vode.

Lijek se može uzeti s hranom ili natašte.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na losartan, derivate sulfonamida (kao što je hidrohlorotiazid) ili bilo koju pomoćnu supstancu.
- Na liječenje indiferentna hipokalijemija ili hiperkalcijemija.
- Teško oštećenje funkcije jetre,olestaza, opstrukcija žuči.
- Refraktorna hiponatrijemija.
- Simptomatska hiperuricemija/giht.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (pogledajte poglavlja 4.4 i 4.6).
- Teško oštećena funkcija bubrega (tj. klirens kreatinina < 30 mL/min).
- Anurija.
- Istovremena primjena Loriste H ili Loriste HD s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindikovana je kod bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 mL/min/1,73 m²) (*vidjeti dijelove 4.5 i 5.1*).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Losartan

Angioedem

Bolesnike koji su nekad imali angioedem (oticanje lica, usana, ždrijela i/ili jezika) treba pažljivo pratiti (pogledajte poglavlje 4.8).

Hipotenzija i smanjeni intravaskularni volumen

Simptomatska hipotenzija, naročito nakon prve doze, može se pojaviti kod bolesnika sa smanjenim intravaskularnim volumenom i/ili smanjenom količinom natrija zbog liječenja velikim dozama diuretika, dijete s ograničenjem količine soli u hrani, proljeva ili povraćanja. Prije početka liječenja lijekovima Loristom H 50 mg/12,5 mg i Loristom HD 100 mg/25 mg ova stanja treba ukloniti (pogledajte poglavlja 4.2 i 4.3).

Neravnoteže elektrolita

Kod bolesnika s narušenom bubrežnom funkcijom, sa šećernom bolesti ili bez nje, česte se neravnoteže elektrolita koje treba normalizirati. Zato treba pažljivo pratiti plazmatske koncentracije

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

kalija te klirens kreatinina, naročito kod bolesnika sa srčanim popuštanjem i klirensom kreatinina od 30 do 50 mL/min.

Ne preporučujemo istovremenu primjenu diuretika koji štede kalij, dodatka kalija i nadomjestaka soli koji sadržavaju kalij, ili drugi lijekovi koji mogu povećati kalij u serumu (npr. proizvodi koji sadrže trimetoprim) te kombinaciju losartana i hidrohlorotiazida (pogledajte poglavlje 4.5).

Oštećenje funkcije jetre

S obzirom na farmakokinetičke podatke koji pokazuju značajno povećanje plazmatskih koncentracija losartana kod bolesnika s cirozom, kod bolesnika koji su nekad imali blago do umjereno oštećenje jetrene funkcije potrebno je oprezno primjenjivati lijekove Loristu H 50 mg/12,5 mg i Loristu HD 100 mg/25 mg.

Budući da nema iskustava s liječenjem losartanom kod bolesnika s jako narušenom jetrenom funkcijom, primjena lijekova Lorista H 50 mg/12,5 mg i Lorista HD 100 mg/25 mg kod tih bolesnika je kontraindicirana (pogledajte poglavlja 4.2, 4.3 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Zbog inhibiranja renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema, izvještavali su o promjenama bubrežne funkcije, uključujući zatajivanje bubrega (naročito kod bolesnika kod kojih je bubrežna funkcija ovisna o renin-angiotenzin-aldosteronskom sistemu, tj. kod bolesnika s teškim srčanim popuštanjem ili postojećim pogoršanjem bubrežne funkcije).

Kao i kod drugih lijekova koji utiču na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, kod bolesnika s obostranim suženjem bubrežne arterije ili suženjem arterije solitarnog bubrega izvještavali su o povećanoj koncentraciji mokraćevine u krvi i povećanoj serumskoj koncentraciji kreatinina. Ove promjene bubrežne funkcije mogu biti nakon prekida liječenja reverzibilne. Kod bolesnika s obostranim suženjem bubrežne arterije ili suženjem arterije solitarnog bubrega losartan treba oprezno primjenjivati.

Presadivanje bubrega

Nema iskustava kod bolesnika kojima su nedavno presadili bubreg.

Primarni hiperaldosteronizam

Budući da bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom većinom ne reagiraju na liječenje antihipertenzivima koji inhibiraju renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, ne preporučujemo upotrebu kombinacije losartana i hidrohlorotiazida.

Koronarna srčana bolest i cerebrovaskularna bolest

Kao i kod drugih antihipertenziva, preveliko snižavanje krvnog pritiska može kod bolesnika s ishemičnom kardiovaskularnom i cerebrovaskularnom bolesti uzrokovati infarkt miokarda ili moždanu kap.

Srčano popuštanje

Kod bolesnika sa srčanim popuštanjem uz narušenu bubrežnu funkciju ili bez nje, postoji rizik za tešku arterijsku hipotenziju i (često akutno) narušavanje bubrežne funkcije, kao i kod drugih lijekova koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem.

Suženje aortnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i kod drugih vazodilatatora, potreban je poseban oprez kod bolesnika sa suženim aortnim ili mitralnim zaliskom ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Etničke razlike

Kao što su opazili za inhibitore konvertaze angiotenzina, tako su i losartan te drugi antagonisti kod snižavanja krvnog pritiska kod crnaca manje djelotvorni nego kod ostalih rasa; vjerovatno zbog veoma čestih velikih koncentracija renina kod hipertoničara crne rase.

Trudnoća

Liječenje antagonistima angiotenzina II ne smije započeti tokom trudnoće. Kod bolesnica koje planiraju trudnoću treba što prije prijeći na alternativno antihipertenzivno liječenje s uhodanim profilom neškodljivosti za primjenu u trudnoći, osim ako se ocijeni da je daljnje liječenje antagonistima angiotenzina II nužno. Ako je trudnoća potvrđena, liječenje antagonistima angiotenzina treba odmah

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

prekinuti te, ako je prikladno, započeti alternativno liječenje (pogledajte poglavlja 4.3 i 4.6).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primjena ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombinovanom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno neophodnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijaliste i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istovremeno kod bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Hidrohlorotiazid

Hipotenzija te neravnoteža elektrolita i tekućina

Kao kod svakog antihipertenzivnog liječenja i kod ovog se kod nekih bolesnika može pojaviti simptomatska hipotenzija. Bolesnike treba nadzirati jer se mogu pojaviti klinički znakovi neravnoteže tekućina i elektrolita, npr. smanjivanje volumena, hiponatrijemije, hipokloremične alkalozе, hipomagnezijemije ili hipokalijemije, koje se mogu pojaviti za vrijeme istovremenog proljeva ili povraćanja. Kod tih bolesnika treba u odgovarajućim intervalima periodično pratiti elektrolite u serumu. Po vrućem vremenu se kod bolesnika s edemima može pojaviti dilucijska hiponatrijemija.

Metabolički i endokrini učinci

Liječenje tiazidima može pogoršati toleranciju na glukozu. U tom slučaju može biti potrebno prilagođavanje antidijabetičkog lijeka, uključujući inzulin (pogledajte poglavlje 4.5). Tokom liječenja tiazidima može se pokazati do tada prikrivena šećerna bolest.

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcija u urin, što može uzrokovati povremeno i lagano povišenje kalcija u serumu. Znatna hiperkalcijemija može biti pokazatelj skrivenog hiperparatiroidizma. Uzimanje tiazida treba prekinuti prije izvođenja testova paratiroidne funkcije.

Diuretsko liječenje tiazidima može uzrokovati porast koncentracije holesterola i triglicerida.

Liječenje tiazidima može kod nekih bolesnika uzrokovati hiperuricemiju i/ili giht. Budući da losartan snižuje koncentraciju mokraćne kiseline u krvi, u kombinaciji s hidrohlorotiazidom ublažava hiperuricemiju koju uzrokuje diuretik.

Oštećenje jetrene funkcije

Tiazide treba oprezno primjenjivati kod bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije ili progresivnom jetrenom bolešću jer mogu uzrokovati intrahepatičnuolestazu i zbog manjih promjena odnosa između tekućina i elektrolita izazvati jetrenu komu. Lijekovi Lorista H 50 mg/12,5 mg i Lorista HD 100 mg/25 mg su kontraindicirani kod bolesnika s jakim oštećenjem jetrene funkcije (pogledajte poglavlja 4.3 i 5.2).

Nemelanomski rak kože

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (NMSC) [karcinoma bazalnih stanica (BCC) i karcinoma pločastih stanica (SCC)] pri izlaganju visokoj kumulativnoj dozi hidrohlorotiazida (HCTZ) zabilježen je u zabilježen je u dva epidemiološka ispitivanja na temelju danske nacionalne baze podataka (Danish National Cancer Registry). Fotosenzitivno djelovanje HCTZ-a može predstavljati mogući mehanizam nastanka NMSC-a.

Bolesnike koji uzimaju HCTZ treba obavijestiti o riziku NMSC-a i savjetovati da redovno provjeravaju svoju kožu zbog mogućih novih lezija i promptno prijave bilo kakvu sumnjivu kožnu leziju. Kako bi se rizik od raka kože sveo na najmanju moguću mjeru, bolesnicima treba savjetovati moguće preventivne mjere kao što su ograničeno izlaganje sunčevoj svjetlosti i UV zrakama te prikladna zaštita prilikom izlaganja. Sumnjive kožne lezije moraju se odmah pregledati, potencijalno uključujući histološke pretrage uzoraka biopsije. Primjenu HCTZ-a može također biti potrebno preispitati u bolesnika koji su već preboljeli NMSC (vidjeti i dio 4.8).

Horoidalni izljev, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta

Lijekovi koji sadrže sulfonamide ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

rezultira horoidalnim izljevom s defektom vidnog polja, prolaznom miopijom i akutnim glaukomom zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutni početak smanjene oštine vida ili očne boli i obično se javljaju u roku od nekoliko sati do sedmica od početka uzimanja lijeka.

Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje sastoji se u prekidu uzimanja lijeka što je moguće prije. Također možda treba razmotriti promptno liječenje lijekovima ili hirurškim zahvatom ukoliko intraokularni pritisak ostane izvan kontrole. U faktore rizika za razvoj glaukoma zatvorenog kuta može se uključiti i alergija na sulfonamide ili penicilin u anamnezi.

Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Lorista H 50 mg/12,5 mg i Lorista HD 100 mg/25 mg i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

Drugo

Kod bolesnika koji uzimaju tiazide mogu se pojaviti reakcije preosjetljivosti, bez obzira na to jesu li nekada imali alergiju ili bronhalnu astmu. Kod uzimanja tiazida izvještavali su također o pogoršanju ili aktivaciji sistemskog eritematoznog lupusa.

Pomoćna supstanca

Lijekovi Lorista H 50 mg/12,5 mg i Lorista HD 100 mg/25 mg sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkom nasljednom intolerancijom na galaktozu, Lappovim oblikom smanjene aktivnosti laktaze ili malapsorpcijom glukoze/galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Losartan

Izvještavali su da rifampicin i flukonazol smanjuju količinu aktivnog metabolita. Kliničko značenje tih interakcija nije bilo evaluirano.

Kao kod drugih lijekova koji inhibiraju angiotenzin II i njegove učinke, istovremena primjena diuretika koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren, amilorid) dodataka kalija, nadomjestaka soli koji sadržavaju kalij, ili drugi lijekovi koji mogu povećati kalij u serumu (npr. proizvodi koji sadrže trimetoprim) može uzrokovati povećanje vrijednosti kalija u serumu. Istovremena primjena nije preporučljiva.

Kao kod drugih lijekova koji utječu na izlučivanje natrija, izlučivanje litija može se smanjiti. Kod bolesnika koji istovremeno s antagonistima receptora angiotenzina II mora uzimati soli litija, potrebno je pažljivo pratiti i serumsku koncentraciju litija.

Ako se antagonisti angiotenzina II upotrebljavaju istovremeno s nesteroidnim antireumaticima (NSAR) (tj. selektivnim inhibitorima COX-2, acetilsalicilnom kiselinom u protuupalnim dozama i neselektivnim NSAR-i), antihipertenzivni učinak se može smanjiti. Istovremena upotreba antagonista angiotenzina II ili diuretika i NSAR-a može povećati rizik za pogoršanje bubrežne funkcije, uključujući akutno bubrežno zatajivanje, te povećati količinu kalija u serumu, osobito kod bolesnika s već postojećom slabom funkcijom bubrega. Kombinaciju treba primjenjivati oprezno, naročito kod starijih. Bolesnici moraju biti odgovarajuće hidrirani. Potrebno je razmisliti o kontroli funkcije bubrega odmah nakon početka liječenja i povremeno tokom liječenja.

Kod nekih bolesnika s oslabljenom bubrežnom funkcijom, koji se liječe nesteroidnim antireumaticima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze 2, istovremeno uzimanje antagonista receptora angiotenzina II može uzrokovati daljnje pogoršanje bubrežne funkcije. Ovi učinci su obično reverzibilni.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS) kombinovanom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotensin II receptora ili

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

aliskirena povezana s većom učestalošću događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u poređenju s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Druge aktivne supstance koje uzrokuju hipotenziju su triciklički antidepresivi, antipsihotici, baklofen i amifostin: istovremeno uzimanje tih aktivnih supstanci koje snižavaju krvni pritisak (i to je njihov glavni ili nepoželjni učinak), mogu povećati rizik od hipotenzije.

Hidrohlorotiazid

Kod istovremene upotrebe, na tiazidne diuretike mogu utjecati sljedeći lijekovi:

Alkohol, barbiturati, narkotici ili antidepresivi

Ortostatsku hipotenziju mogu pojačati.

Antidijabetički lijekovi (peroralni lijekovi i inzulin)

Liječenje tiazidima može utjecati na toleranciju za glukozu. Može biti potrebno prilagođavanje doze antidijabetičkog lijeka. Metformin treba upotrebljavati oprezno zbog rizika za laktacidozu, koju uzrokuje moguće bubrežno zatajivanje povezano s hidrohlorotiazidom.

Drugi antihipertenzivni lijekovi

Aditivni učinci.

Smole holestiramina i holestipola

Apsorpcija hidrohlorotiazida je ometana u prisutnosti smola koje su anionski izmjenjivači.

Smole holestiramina i holestipola u jednoj dozi vežu hidrohlorotiazid i smanjuju njegovu apsorpciju iz probavnog trakta, i to holestiraminske smole za do 85 %, a holestipolne za do 43 %.

Kortikosteroidi, ACTH

Uzrokuju pomanjkanje elektrolita, osobito hipokalijemiju.

Presorni amini (npr. adrenalin)

Moguć je smanjeni odgovor na presorne amine, ali ne toliki da bi to onemogućilo njihovu primjenu.

Nedepolarizirajući relaksansi skeletnih mišića (npr. tubokurarin)

Moguć je povećan odaziv na mišićni relaksans.

Litij

Diuretici smanjuju bubrežni klirens litija i time jako povećavaju rizik za toksičnost litija. Zato ne preporučujemo istovremenu upotrebu.

Lijekovi za liječenje gihta (probenecid, sulfinpirazon i alopurinol)

Možda bi trebalo prilagoditi doziranje urikozuričnih lijekova jer hidrohlorotiazid može povećati količinu mokraćne kiseline u serumu. Možda bi trebalo povećati doze probenecida ili sulfinpirazona. Istovremena upotreba tiazida može povećati učestalost reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

Antikolinergici (npr. atropin, biperidin)

Povećanje biološke raspoloživosti tiazidnih diuretika zbog smanjenog motiliteta probavnih organa i smanjene brzine pražnjenja želuca.

Citotoksični lijekovi (npr. ciklofosfamid, metotreksat)

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje citotoksičnih lijekova kroz bubrege i pojačati njihove mijelosupresivne učinke.

Salicilati

Kod velikih doza salicilata, hidrohlorotiazid može povećati toksični učinak salicilata na centralni nervni sistem.

Metildopa

Izvjestavali su o pojedinim slučajevima hemolitičke anemije kod istovremene upotrebe

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

hidrohlorotiazida i metildope.

Ciklosporin

Istovremeno liječenje ciklosporinom može povećati rizik za hiperuricemiju i s gihtom povezanih komplikacija.

Glikozidi digitalisa

Tiazidi mogu uzrokovati hipokalijemiju ili hipomagnezijemiju, koje mogu uzrokovati digitalisom inducirane srčane aritmije.

Lijekovi na koje utječu promijenjene vrijednosti kalija u serumu

Periodično praćenje vrijednosti kalija u serumu i EKG preporučujemo kad se losartan/hidrohlorotiazid upotrebljava s lijekovima na koje utječu promjene količine kalija u serumu (npr. glikozidi digitalisa i antiaritmici) i sa sljedećim lijekovima koji uzrokuju ventrikularnu tahikardiju tipa *torsades de pointes* (uključujući neke antiaritmike), čiji je glavni uzročnik hipokalijemija:

- antiaritmici razreda Ia (npr. kinidin, hidrokinidin, disopiramid)
- antiaritmici razreda III (npr. amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- neki antipsihotici (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- drugi (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vincamin i.v.)

Soli kalcija

Zbog smanjivanja izlučivanja kalcija, tiazidni diuretici mogu povećati serumsku koncentraciju kalcija. Ako morate propisati dodatke kalcija, morate pratiti serumsku koncentraciju kalcija i odgovarajuće prilagoditi dozu kalcija.

Uticaj na laboratorijske testove

Zbog učinaka na metabolizam kalcija, tiazidi mogu utjecati na nalaze testova paratiroidne funkcije (pogledajte poglavlje 4.4).

Karbamazepin

Rizik za simptomatsku hiponatrijemiju. Potrebno je praćenje kliničkih i bioloških parametara.

Jodno kontrastno sredstvo

U slučaju diuretikom uzrokovane dehidracije postoji povećan rizik za akutno zatajivanje bubrega, osobito kod velikih doza jednog pripravka. Prije upotrebe jednog kontrastnog sredstva, bolesnike treba rehidrirati.

Amfotericin B (parenteralni), kortikosteroidi, ACTH, kontaktni laksativi ili glicirizin (nađen u likviriciji).

Hidrohlorotiazid može pogoršati neravnotežu elektrolita, naročito hipokalijemijom.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Antagonisti receptora angiotenzina II (AIIRA):

Upotreba antagonista angiotenzina II u prvom tromjesečju nije preporučljiva (pogledajte poglavlje 4.4). Upotreba antagonista angiotenzina II kontraindicirana je u drugom i trećem tromjesečju trudnoće (pogledajte poglavlja 4.3 i 4.4).

Epidemiološki podaci nisu pokazali teratogeni učinak kod trudnica koje su u prvom tromjesečju trudnoće bile izložene ACE-inhibitorima, ipak malo povećanje rizika nije moguće isključiti. Iako na raspolaganju nema kontrolnih epidemioloških podataka s obzirom na rizik kod primjene antagonista angiotenzina II, sličan rizik može postojati i za tu skupinu lijekova. Kod bolesnica koje planiraju trudnoću treba što prije prijeći na alternativno antihipertenzivno liječenje s uhodanim profilom neškodljivosti za primjenu u trudnoći, osim ako se ocijeni da je daljnje liječenje antagonistima angiotenzina II neophodno. Kod potvrđene trudnoće, liječenje antagonistima angiotenzina II treba odmah prekinuti i, ako je prikladno, započeti alternativnim liječenjem.

Poznato je da izloženost antagonistima angiotenzina II u drugom i trećem tromjesečju trudnoće može uzrokovati fetotoksične učinke kod čovjeka (smanjena funkcija bubrega, oligohidramnija, zakašnjesto

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

okoštavanje lubanje) i toksične učinke kod novorođenčeta (zatajivanje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (pogledajte poglavlje 5.3).

U slučaju izloženosti antagonistima angiotenzina II od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled lubanje i funkcije bubrega.

Djecu čije su majke primale antagoniste angiotenzina II treba pažljivo pratiti zbog mogućnosti pojavljivanja hipotenzije (pogledajte poglavlja 4.3 i 4.4).

Hidrohlorotiazid

Iskustva s uzimanjem hidrohlorotiazida tokom trudnoće, naročito u prvom tromjesečju, su ograničena. Studije na životinjama su nedovoljne.

Hidrohlorotiazid prolazi kroz posteljicu. Na temelju farmakološkog mehanizma djelovanja hidrohlorotiazida, njegova primjena u drugom i trećem tromjesečju trudnoće ugrožava fetoplacentarnu perfuziju u kod fetusa ili novorođenčeta uzrokuje žuticu, poremećaje ravnoteže elektrolita i trombocitopeniju.

Hidrohlorotiazid ne smijemo upotrebljavati za liječenje trudničkog edema, gestacijske hipertenzije ili preeklampsije zbog mogućnosti smanjivanja plazmatskog volumena i pojavljivanja hipoperfuzije posteljice, ako nema korisnog učinaka na tok bolesti.

Hidrohlorotiazid ne smijemo upotrebljavati za liječenje esencijalne hipotenzije kod trudnica, osim u rijetkim slučajevima kada nije moguće drugo liječenje.

Dojenje

Antagonisti receptora angiotenzina II (AIIRA)

Budući da na raspolaganju nema podataka o uzimanju lijekova Loriste H 50 mg/12,5 mg i Loriste HD 100 mg/25 mg za vrijeme dojenja, ne preporučujemo ih. Zato je u razdoblju dojenja bolje prijeći na alternativno liječenje s uhodanijim profilom neškodljivosti, naročito ako je dojenče novorođenče ili nedonošče.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se u maloj količini izlučuje u humano mlijeko. Tiazidi koji u visokim dozama uzrokuju jaku diurezu mogu inhibirati stvaranje mlijeka. Ne preporučuje se primjena Loriste H 50 mg/12,5 mg i Loriste HD 100 mg/25 mg tijekom dojenja. Ukoliko se Lorista H 50 mg/12,5 mg i Lorista HD 100 mg/25 mg primjenjuju tijekom dojenja, treba se pridržavati niskih doza koliko je to moguće.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Studije o uticaju na sposobnost za vožnju i upravljanje mašinama nisu napravili. Kod vožnje ili upravljanja mašinama treba imati u vidu da se kod antihipertenzivnog liječenja povremeno može pojaviti omaglica ili pospanost, naročito na početku liječenja ili kod povećanja doze.

4.8 Nuspojave

Dolje nevedene nuspojave su razvrstane s obzirom na organski sistem i učestalost u skladu sa sljedećim dogovorom:

- veoma česte: $\geq 1/10$
- česte: $\geq 1/100$ do $< 1/10$
- povremene: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$
- rijetke: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$
- veoma rijetke: $\leq 1/10.000$
- nepoznata učestalost: iz raspoloživih podataka ne može biti ocijenjena.

U kliničkim ispitivanjima s losartan kalijem i hidrohlorotiazidom nisu opazili nikakvih nuspojava, karakterističnih za tu kombinaciju. Nuspojave su bile ograničene na one koje su već prethodno opazili kod losartan kalija i/ili hidrohlorotiazida.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima esencijalne hipertenzije, omaglica je bila jedina nuspojava o kojoj su izvještavali kao o nuspojavi povezanoj s lijekom, a koja se javila kod 1 % ili više bolesnika liječenih losartanom i hidrohlorotiazidom i češće nego kod placeba.

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Pored tih učinaka, nakon izlaska lijeka na tržište izvijestavali su o još sljedećim nuspojavama:

Klasifikacija organskih sistema	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji hepatobilijarnog sistema	hepatitis	rijetko
Pretrage	hiperkalijemija, porast razine ALT	rijetko

U nastavku su navedene dodatne nuspojave koje su opazili kod liječenja s jednom od aktivnih supstanci te bi mogle biti moguće nuspojave kombinacije losartan kalija i hidrohlortiazida.

Losartan

Klasifikacija organskih sistema	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema	anemija, Henoch-Schönleinova purpura, ekhimoze, hemoliza	manje često
	trombocitopenija	nepoznato
Srčani poremećaji	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sternalgija, angina pectoris, AV-blok II stupnja, cerebrovaskularni događaj, infarkt miokarda, palpitacija, aritmije (fibrilacija atrija, sinusna bradikardija, tahikardija, ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija)	manje često
Poremećaji uha i labirinta	vertoglavica, tinitus	manje često
Poremećaji oka	zamagljen vid, pečenje/bockanje u oku, konjunktivitis, smanjena oštrina vida	manje često
Gastrointestinalni poremećaji	abdominalna bol, mučnina, proljev, dispepsija	često
	konstipacija, zubobolja, suha usta, flatulencija, gastritis, povraćanje, opstipacija	manje često
	pankreatitis	nepoznata učestalost
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija, umor, bol u prsima	često
	edem lica, edem, vrućica	nepoznato
	simptomi nalik gripi, slabost	nepoznato
Poremećaji jetre i žuči	poremećaji funkcije jetre	nepoznato
Poremećaji imunog sistema	preosjetljivost: anafilaktičke reakcije, angioedem uključujući oticanje grkljana i glasnice te uzrokujući opstrukciju dišnih puteva i/ili oticanje lica, usana, ždrijela i/ili jezika; kod nekih od tih bolesnika angioedem je prijavljen u prošlosti u vezi s primjenom drugih lijekova, uključujući ACE inhibitore	rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija, giht	manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	mišićni grč, bol u leđima, bol u nozi, mialgija	često
	bol u rukama, oticanje zglobova, bol u koljenu, mišićnokoštana bol, bol u ramenu, ukočenost, artralgija, artritis, koksalgija, fibromialgija, mišićna slabost	manje često
	rabdomioliza	nepoznato

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Poremećaji nervnog sistema	glavobolja, omaglica	često
	nervoza, parestezije, periferna neuropatija, tremor, migrena, sinkopa	manje često
	disgeuzija	nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	nesanica	često
	anksioznost, anksiozni poremećaj, panični poremećaj, konfuzija, depresija, nenormalni snovi, poremećaji spavanja, somnolencija, oslabljeno pamćenje	manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	oštećenje funkcije bubrega, zatajivanje bubrega	često
	nokturija, učestalo mokrenje, infekcija urinarnog trakta	manje često
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	smanjeni libido, erektilna disfunkcija/impotencija	manje često
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	kašalj, infekcija gornjih dišnih putova, nazalna kongestija, sinusitis, smetnje sa sinusima	često
	nelagoda u ždrijelu, faringitis, laringitis, dispneja, bronhitis, epistaksa, rinitis, respiratorna kongestija	manje često
Poremećaji kože i supkutnog tkiva	alopecija, dermatitis, suha koža, eritem, crvenilo uz osjećaj vrućine, fotosenzitivnost, pruritus, osip, urtikarija, znojenje	manje često
Krvožilni poremećaji	vaskulitis	manje često
	o dozi ovisni ortostatski učinci	nepoznato
Pretrage	hiperkalijemija, blago smanjenje hematokrita i hemoglobina, hipoglikemija	često
	blago povećanje razine ureje i kreatinina u serumu	manje često
	porast jetrenih enzima i bilirubina	vrlo rijetko
	hiponatrijemija	nepoznato

Hidrohlorotiazid

Klasifikacija organskih sistema	Nuspojava	Učestalost
<i>Benigne, maligne i nespecifične neoplazme (uključujući ciste i polipe)</i>	nemelanomski karcinom kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom pločastih stanica) ¹	nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema	agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitička anemija, leukopenija, purpura, trombocitopenija	manje često
Poremećaji imunskog sistema	anafilaktička reakcija	rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija, hiperglikemija, hiperuricemija, hiperkalijemija, hiponatrijemija	manje često
Psihijatrijski poremećaji	nesanica	manje često

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	često
Poremećaj oka	prolazno zamagljeni vid, ksantopsija	manje često
	horoidalni izljev, akutna miopija, akutni glaukom zatvorenog ugla	nepoznato
Krvožilni poremećaji	nekrotizirajući angitis (vaskulitis, kožni vaskulitis)	manje često
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	respiratorni distres uključujući pneumonitis i plućni edem	manje često
	akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)	vrlo rijetko
Gastrointestinalni poremećaji	sijaloadenitis, spazmi, nadraženost želuca, mučnina, povraćanje, proljev, konstipacija	manje često
Hepatobilijarni poremećaji	žutica (intrahepatička kolestaza), pankreatitis	manje često
Poremećaji kože i supkutnog tkiva	fotoosjetljivost, urtikarija, toksična epidermalna nekroliza	manje često
	kožni lupus eritematozus	nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	mišićni grčevi	manje često
Poremećaji bubrega i urinarnog trakta	glikozurija, intersticijski nefritis, disfunkcija bubrega, zatajivanje bubrega	manje često
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrućica, omaglica	manje često

¹ Nemelanomski karcinom kože: na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, zabilježena je povezanost između HCTZ-a i NMSC-a, ovisna o kumulativnoj dozi HCTZ-a (također vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

O liječenju prevelikog doziranja lijekova Loriste H 50 mg/12,5 mg i Loriste HD 100 mg/25 mg nemamo specifičnih informacija. Liječenje je simptomatsko i suportivno. Liječenje lijekom Loristom H 50 mg/12,5 mg ili Loristom HD 100 mg/25 mg treba prekinuti i bolesnika brižno pratiti. Preporučeni postupci obuhvaćaju povraćanje, ako je lijek bio uzet prije kratkog vremena, te korekciju dehidracije, elektrolitske neravnoteže, hepatične kome i hipotenzije prema ustaljenim metodama.

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Losartan

Malo je podataka o prevelikom doziranju kod ljudi. Najvjerovatniji simptomi bili bi hipotenzija i tahikardija; bradikardija se može pojaviti zbog parasimpatičke (vagusne) stimulacije. Ako bi se pojavila simptomatska hipotenzija, potrebno je suportivno liječenje.

Hemodijalizom ne možemo ukloniti niti losartan niti njegov metabolit.

Hidrohlorotiazid

Najčešći znakovi i simptomi koje su opazili su oni koje uzrokuje smanjena količina elektrolita (hipokalijemija, hipokloremija, hiponatrijemija) i dehidracija zbog jake diureze. Ako je bolesnik uzeo i digitalis, hipokalijemija može izazvati srčane aritmije.

Količinu hidrohlorotiazida koja se ukloni hemodijalizom nisu ustanovili.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapeutska skupina: antagonisti angiotenzina II i diuretici, ATC šifra: C09DA01.

Losartan i hidrohlorotiazid

Aktivne supstance lijeka Loriste H 50 mg/12,5 mg i Loriste HD 100 mg/25 mg imaju aditivni učinak na snižavanje krvnog pritiska, budući da ga u kombinaciji snižavaju bolje nego svaka aktivna supstanca posebno. Pretpostavljaju da je ovaj učinak posljedica komplementarnog djelovanja obe aktivne supstance. Rezultat diuretskog djelovanja hidrohlorotiazida je povećanje plazmatske reninske aktivnosti i izlučivanje aldosterona te snižavanje serumske koncentracije kalija i povećanje koncentracije angiotenzina II. Losartan inhibira sve fiziološko značajne učinke angiotenzina II i inhibiranjem aldosterona može smanjiti gubitak kalija koji uzrokuje diuretik.

Losartan ima blag i prolazan urikozurični učinak, a hidrohlorotiazid umjereno povećava koncentraciju mokraćne kiseline. Na taj način kombinacija losartana i hidrohlorotiazida snižava hiperuricemiju koju je uzrokovao diuretik.

Antihipertenzivni učinak lijeka Loriste H 50 mg/12,5 mg i Loriste HD 100 mg/25 mg održava se 24 sati. U kliničkim studijama koje su trajale barem jednu godinu, antihipertenzivni učinak se održavao tokom redovnog liječenja. Liječenje lijekom Loristom H 50 mg/12,5 mg ili Loristom HD 100 mg/25 mg usprkos značajnom snižavanju krvnog pritiska nije klinički značajno uticalo na srčanu frekvenciju. U kliničkim ispitivanjima nakon 12-sedmičnog liječenja kombinacijom 50 mg losartana i 12,5 mg hidrohlorotiazida, dijastolički krvni pritisak, izmjeren sjedeći tik prije sljedeće doze snizio se za prosječno 13,2 mm Hg.

Lijekovi Lorista H 50 mg/12,5 mg i Lorista HD 100 mg/25 mg djelotvorno snižavaju krvni pritisak kod muškaraca i žena, kod crnaca i ostalih rasa, kod mladih (< 65 godina) i starijih (≥ 65 godina) bolesnika i prikladni su za sve stupnjeve hipertenzije.

Losartan

Losartan je sintetički peroralni antagonist angiotenzina II (tipa AT₁). Angiotenzin II, snažan vazokonstriktor, primarni je aktivni hormon renin-angiotenzinskog sistema i važan je faktor u patofiziologiji hipertenzije. Veže se na receptore AT₁, koji su u brojnim tkivima (npr. u glatkim mišićima krvnih žila, nadbubrežnoj žlijezdi, bubrežima i srcu) te inducira više značajnih bioloških učinaka, uključujući vazokonstrikciju i oslobađanje aldosterona. Angiotenzin II također ubrzava proliferaciju stanica glatkih mišića.

Losartan selektivno blokira receptor AT₁. Losartan i njegov farmakološko aktivan karboksikiselinski metabolit E-3174 *in vitro* i *in vivo* blokiraju sve fiziološko značajne učinke angiotenzina II, bez obzira na njegov izvor ili put sinteze.

Losartan nema antagonistički učinak niti ne koči druge hormonske receptore ili ionske kanale važne za regulaciju kardiovaskularnog djelovanja. Isto tako ne inhibira ACE (kininazu II), enzim koji razgrađuje bradikinin. Posljedično ne pojačava nuspojave koje uzrokuje bradikinin s bradikininom povezanih nuspojava.

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Odsutnost negativne povratne veze angiotenzina II na izlučivanje renina tokom davanja losartana uzrokuje povećanu aktivnost renina u plazmi, a on uzrokuje povećanje plazmatske koncentracije angiotenzina II. Usprkos tom povećanju, antihipertenzivna aktivnost i smanjivanje plazmatske koncentracije aldosterona se očuvaju, što ukazuje na djelotvornu blokadu receptora za angiotenzin II. Nakon prekida liječenja losartanom, aktivnost renina u plazmi i vrijednosti angiotenzina II pale su kroz 3 dana na početne vrijednosti.

Losartan i njegov osnovni aktivni metabolit imaju puno veći afinitet za receptor AT₁ nego za receptor AT₂. Aktivni metabolit je 10 do 40 puta aktivniji od losartana (ista količina).

U studiji koncipiranoj posebno za ocjenu kašlja kod bolesnika liječenih losartanom u komparaciji s bolesnicima liječenim ACE-inhibitorima, pojavljivanje kašlja kod bolesnika koji su primali losartan ili hidroklorotiazid bilo je slično ili značajno manje nego kod bolesnika liječenih ACE-inhibitorom. Pored toga, ukupna analiza 16 dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja s 4131 bolesnika pokazala je da je pojavljivanje kašlja iz spontaniziranih izvještaja kod bolesnika liječenih losartanom slično (3,1-postotno) kao kod bolesnika koji su primali placebo (2,6-postotno) ili hidroklorotiazid (4,1-postotno), dok je pojavljivanje kod bolesnika koji su primali ACE-inhibitore bilo 8,8-postotno.

Kod bolesnika s hipertenzijom i proteinurijom koji nemaju šećernu bolest, losartan značajno smanjuje proteinuriju, frakcijsko izlučivanje albumina i IgG. Ne mijenja brzinu glomerularne filtracije, a smanjuje frakciju filtracije. Općenito, losartan smanjuje koncentraciju mokraćne kiseline u serumu (obično < 0,4 mg/dl). Ovaj učinak je u hroničnoj terapiji bio trajan.

Losartan nema učinka na autonomne reflekse i nema dugotrajnog učinka na količinu noradrenalina u plazmi.

Kod bolesnika s popuštanjem lijeve klijetke, doze losartana od 25 i 50 mg uzrokovale su pozitivne hemodinamske i neurohormonske učinke, za koje su bili karakteristični povećanje srčanog indeksa, smanjivanje plućnog kapilarnog rubnog pritiska, sistemnog vaskularnog otpora, prosječnog sistemnog arterijskog pritiska i srčane frekvencije te snižavanje razine cirkulirajućeg aldosterona odnosno adrenalina. Pojava hipotenzije kod tih bolesnika sa srčanim popuštanjem bila je ovisna o dozi.

Studije hipertenzije

U kontroliranim kliničkim studijama, losartan je u dozama jedanput na dan kod bolesnika s blagom do umjerenom esencijalnom hipertenzijom statistički signifikantno snizio sistolički i dijastolički krvni pritisak. Mjerenja krvnog pritiska 24 sata nakon doze pokazala su u komparaciji s mjerenjima 5 do 6 sati nakon doze, 24-satno snižavanje krvnog pritiska; bio je očuvan prirodni svakodnevni ritam. Snižavanje krvnog pritiska na kraju intervala doziranja iznosilo je približno 70 do 80 % učinka koji su opazili 5 do 6 sati nakon doze.

Prekid uzimanja losartana kod bolesnika s hipertenzijom nije uzrokovao naglo povratno dizanje krvnog pritiska. Usprkos znatnom sniženju krvnog pritiska, losartan nije imao nikakav klinički signifikantan utjecaj na srčanu frekvenciju.

Losartan je bio jednako djelotvoran u liječenju bolesnika s hipertenzijom muškog i ženskog spola, kako mlađih (manje od 65 godina) tako i starijih.

LIFE studija

Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE - Liječenje losartanom za smanjivanje terminalnih opserviranih događaja kod bolesnika s hipertenzijom) bila je randomizirana trostruko slijepa studija s komparacijskim lijekom. U njoj je sudjelovalo 9193 bolesnika s hipertenzijom s hipertrofijom lijeve klijetke, potvrđeno EKG-om, u dobi od 55 do 80 godina. Bolesnike su randomizirali tako da su jedanput na dan dobivali 50 mg losartana ili 50 mg atenolola. Ako nisu dosegli ciljni krvni pritisak (< 140/90 mm Hg), najprije su im dodali hidroklorotiazid (12,5 mg), a zatim su, ako je bilo potrebno, povećali dozu losartana ili atenolola na 100 mg jedanput na dan. Da bi dostigli ciljni krvni pritisak, dodali su, ako je bilo potrebno, još i druge antihipertenzive, osim ACE-inhibitora, antagonista angiotenzina II ili beta-antagonista.

Praćenje je trajalo prosječno 4,8 godina.

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Primarni opservirani događaji bili su kardiovaskularni morbiditet i mortalitet, mjereni smanjivanjem ukupne učestalosti zbog kardiovaskularnih komplikacija, moždane kapi i infarkta miokarda. Krvni pritisak se značajno snizio u obe skupine, i to na sličnu razinu. Liječenje losartanom je rizik za primarni ukupni opservirani događaj u komparaciji s atenololom smanjilo za 13 % ($p = 0,021$; 95-postotni interval vjerojatnosti 0,77 - 0,98). Pripisali su to prije svega smanjivanju učestalosti moždane kapi. Liječenje losartanom je rizik za moždanu kap u komparaciji s atenololom smanjilo za 25 % ($p = 0,001$; 95-postotni interval vjerojatnosti 0,63 - 0,89). Udjeli smrti zbog kardiovaskularnih uzroka i infarkta miokarda u tim dvjema skupinama nisu bili značajno različiti.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolisana ispitivanja (ONTARGET (eng. Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) ispitivala su primjenu kombinacije ACE-inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora).

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno kod bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa II uz dokaze oštećenja ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan efekat na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati su relevantni i za druge ACE-inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE-inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istovremeno primjenjivati kod bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE-inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Hidrohlorotiazid

Hidrohlorotiazid je tiazidni diuretik. Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja tiazida nije potpuno poznat, a utječu na renalni tubularni mehanizam reapsorpcije elektrolita i tako neposredno povećavaju izlučivanje natrija i klorida u približno jednakim količinama. Hidrohlorotiazid s diuretskim učinkom smanjuje plazmatski volumen, a posljedičnim povećanjem kalija u mokraći i smanjivanjem bikarbonata povećava reninsku aktivnost u plazmi i izlučivanje aldosterona te smanjuje serumsku koncentraciju kalija. Budući da renin-aldosteronskom petljom normalizira angiotenzin II, istovremena upotreba antagonista receptora angiotenzina II zaustavlja gubitak kalija povezan s tiazidnim diureticima.

Nakon peroralne primjene, diureza započinje kroz 2 sata, najveća je nakon 4 sata, a traje 6 do 12 sata.

Nemelanomski rak kože

Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, opažena je povezanost između HCTZ-a i NMSC-a ovisna o kumulativnoj dozi HCTZ-a. Jedno ispitivanje obuhvatilo je populaciju od 71533 slučajeva karcinoma bazalnih stanica (BCC) i 8629 slučajeva karcinoma pločastih stanica (SCC), koji su bili uspoređeni s 1430833 odnosno 172462 slučaja u kontrolnoj populaciji. Primjena visokih doza HCTZ-a (≥ 50000 mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim omjerom izgleda (OR) od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Jasna povezanost između kumulativne doze i odgovora zabilježena je i kod karcinoma bazalnih stanica i kod karcinoma pločastih stanica. Drugo ispitivanje je pokazalo moguću povezanost između karcinoma usana (SCC) i izloženosti na HCTZ: 633 slučaja karcinoma usana uspoređeno je s 63067 ispitanika iz kontrolne skupine, uz primjenu strategije uzorkovanja na temelju rizika (risk-set sampling). Dokazana je jasna povezanost između kumulativne doze i odgovora uz prilagođeni OR 2,1 (95% CI: 1,7 - 2,6) koji se povećao na OR 3,9 (3,0 - 4,9) kod primjene visoke doze (~ 25000 mg) i OR 7,7 (5,7 - 10,5) za najviše

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

kumulativne doze (~100000 mg) (vidjeti i dio 4.4).

5.2. Farmakokinetičke osobine

Apsorpcija

Losartan

Nakon peroralnog uzimanja losartan se dobro apsorbira. Kod metabolizma prvog prolaza nastaju aktivni karboksikiselinski metabolit i ostali neaktivni metaboliti. Sistemna biološka raspoloživost losartana je približno 33 %-tna. Prosječne najveće koncentracije losartana i njegova aktivnog metabolita dostignute su nakon 1 sata odnosno nakon 3 do 4 sata. Uzimanje lijeka tokom standardiziranog obroka nije imalo nikakvog klinički značajnog utjecaja na plazmatski koncentracijski profil losartana.

Distribucija

Losartan

Više od 99 % losartana i njegova aktivnog metabolita veže se na plazmatske bjelančevine, prije svega na albumin. Volumen raspodjele losartana iznosi 34 litre. Istraživanja na štakorima pokazuju da kroz cerebrovaskularnu barijeru prolazi veoma malo losartana, ako uopće prolazi.

Hidrohlorotiazid

Hidrohlorotiazid prolazi kroz placentu, ali ne prelazi cerebrovaskularnu barijeru. Izlučuje se u majčino mlijeko.

Metabolizam

Losartan

Približno 14 % intravenozno ili peroralno dane doze losartana pretvori se u njegov aktivni metabolit. Radioaktivnost plazme nakon peroralne i intravenozne aplikacije s ¹⁴C označenog losartana pripisujemo prije svega losartanu i njegovu aktivnom metabolitu. U studijama su minimalnu pretvorbu losartana u njegov aktivni metabolit opazili kod približno jednog postotka pojedinaca.

Pored aktivnog metabolita stvaraju se i neaktivni, uključujući dva veća koji nastaju hidroksilacijom butilnog postranog lanca i jedan manji, N-2 tetrazol glukuronidom.

Izlučivanje

Plazmatski klirens losartana je približno 600 mL/min, a njegova metabolita 50 mL/min. Renalni klirens losartana je 74 mL/min, a njegova aktivnog metabolita 26 mL/min.

Približno 4 % peroralne doze se nepromijenjeno izlučuje u mokraći, a približno 6 % u obliku aktivnog metabolita. Farmakokinetika losartana i njegova aktivnog metabolita je za peroralne oblike losartan kalija u dozi do 200 mg linearna.

Plazmatske koncentracije losartana i njegova aktivnog metabolita nakon peroralne doze padaju poliekspontno, kod čega je konačno poluvrijeme losartana približno 2 sata, a njegova aktivnog metabolita 6 do 9 sati. Nakon doze 100 mg jedanput na dan, niti losartan niti njegov aktivni metabolit ne nakupljaju se značajno u plazmi.

Izlučivanju losartana i njegovih metabolita doprinose kako izlučivanje sa žuči tako i kroz bubrege. Nakon peroralne ili intravenozne doze s ¹⁴C označenog losartana, u urinu odraslog čovjeka izmjerimo 55-postotnu radioaktivnost, a u stolici 58-postotnu.

Hidrohlorotiazid

Iako se hidrohlorotiazid ne metabolizira, brzo se izlučuje kroz bubrege. Nakon najmanje 24-satnog praćenja plazmatske koncentracije opazili su promjenjivo plazmatsko poluvrijeme, i to od 5,6 do 14,8 sati. Barem 61 % peroralne doze izlučuje se nepromijenjeno tokom 24 sata.

Karakteristike bolesnika

Losartan i hidrohlorotiazid

Plazmatske koncentracije losartana i njegova aktivnog metabolita te apsorpcija hidrohlorotiazida kod starijih hipertoničara nisu bile značajno drugačije nego kod mladih muških hipertoničara.

Losartan

Kod bolesnika s blagom do umjerenom alkoholnom jetrenom cirozom, plazmatske koncentracije

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

losartana odnosno njegova aktivnog metabolita nakon peroralne doze bile su 5 odnosno 1,7 puta veće nego kod mladih muških dobrovoljaca.

Farmakokinetička ispitivanja su pokazala da se AUC losartana ne razlikuje kod Japanaca i muških zdravih osoba koje nisu Japanci. Međutim, čini se da je AUC metabolita karboksilne kiseline (E-3174) različita između dviju skupina. Izloženost kod Japanaca je približno 1,5 puta veća nego kod ispitanika koji nisu Japanci. Klinički značaj ovih rezultata nije poznat.

Hemodijalizom ne možemo ukloniti niti losartan niti njegov aktivni metabolit.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci koji proizlaze iz uobičajenih studija opće farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala, ne pokazuju poseban rizik za čovjeka. Toksični potencijal kombinacije losartana i hidrohlorotiazida evaluirali su u studijama kronične toksičnosti koje su trajale do 6 mjeseci, na štakorima i psima kojima su kombinaciju davali peroralno. Promjene koje su opazili u tim studijama s kombinacijom, većinom su nastale zbog losartana. Kombinacija losartana i hidrohlorotiazida je uzrokovala smanjivanje eritrocitnih indeksa (broja eritrocita, hemoglobina, hematokrita), povećanje količine N-ureje u serumu, smanjivanje mase srca (bez histološke povezanosti) i promjene u probavnim organima (lezije, ulkusi, erozije i krvarenja u mukoznoj membrani). Kod štakora ili kunića koji su primali kombinaciju losartana i hidrohlorotiazida nisu otkrili teratogenost. Kod štakora su štetne učinke na plod, koji su se pokazali laganim povećanjem pojavljivanja prekomjernih rebra u F-generaciji, opazili kod ženki koje su liječili prije bređosti i tokom nje. U studijama s losartanom, nepoželjni fetalni i neonatalni učinci koji su uključivali nuspojave na bubrezima i smrt ploda pojavili su se kod bređih ženki štakora, ako su im kombinaciju losartana i hidrohlorotiazida davali za vrijeme visoke bređosti i/ili dojenja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Jezgra tablete:

preželatinirani škrob

mikrokristalna celuloza (E460)

laktoza monohidrat

magnezij stearat (E572)

Film-ovojnica tableta Lorista H 50 mg/12,5 mg i Lorista HD 100 mg/25 mg:

hipromeloza (E464)

makrogol 4000

kinolin žuto bojilo (E104)

talk (E553b)

titan dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3. Rok trajanja

5 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvajte pri temperaturi do 25 °C u originalnom pakovanju, zaštićeno od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

Lorista H 50 mg/12,5 mg

Blister (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 28 filmom obloženih tableta (2 blistera po 14 tableta), u kutiji i 30 filmom obloženih tableta (3 blistera po 10 tableta), u kutiji.

Lorista HD 100 mg/25 mg

Blister (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 28 filmom obloženih tableta (2 blistera po 14 tableta), u kutiji i 30 filmom obloženih tableta (3 blistera po 10 tableta), u kutiji.

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neotrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz lječarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, tovarna zdravil, d.d.

Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

Proizvođač gotovog lijeka

KRKA, tovarna zdravil, d.d.

Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo

Džemala Bijedića 125A, Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lorista H, 28 filmom obloženih tableta:

Lorista H, 30 filmom obloženih tableta:

Lorista HD, 28 filmom obloženih tableta:

Lorista HD, 30 filmom obloženih tableta: