SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Lorista® HD, 100 mg/25 mg, film tablete

INN: losartan/hidrohlortiazid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 100 mg losartan-kalijuma i 25 mg hidrohlortiazida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: jedna film tableta sadrži 119,95 mg laktoze.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Ovalne, blago bikonveksne film tablete žute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Lorista HD je indikovan za terapiju esencijalne hipertenzije kod pacijenata čiji se krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan pojedinačnom primenom losartana ili hidrohlortiazida.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Hipertenzija
Kombinacija losartana i hidrohlortiazida se ne primenjuje kao inicijalna terapija, već kod pacijenata kod kojih krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan pojedinačnom primenom losartana ili hidrohlortiazida. Titriranje doze se preporučuje svakom aktivnom supstancom posebno (losartan i hidrohlortiazid).
Kada je to klinički opravdano, može se razmotriti direktan prelaz sa monoterapije na terapiju fiksnom kombinacijom kod pacijenata čiji krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan.
Uobičajena doza održavanja je jedna tableta leka Lorista H (losartan 50 mg/hidrohlortiazid 12,5 mg) jednom dnevno. Kod pacijenata kod kojih se ne postiže adekvatan odgovor, doza se može povećati na 100 mg losartana/25 mg hidrohlortiazida, tj. jednu tabletu leka Lorista HD na dan. Maksimalna doza je jedna tableta leka Lorista HD jednom dnevno. Generalno, antihipertenzivni efekat se postiže tokom tri do četiri nedelje nakon početka terapije.

Primena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i pacijenata na hemodijalizi
Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-50 mL/min) nije potrebno prilagođavanje početne doze. Kod pacijenata na hemodijalizi ne preporučuje se primena losartana i hidrohlortiazida. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min), lek koji sadrži kombinaciju losartana i hidrohlortiazida se ne sme primenjivati (videti odeljak 4.3.).

Primena kod pacijenata u stanjima smanjenog intravaskularnog volumena
Pre upotrebe leka koji sadrži kombinaciju losartana i hidrohlortiazida treba korigovati smanjen intravaskularni volumen i/ili smanjenu koncentraciju natrijuma.

Primena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre
Primena kombinacije losartana i hidrohlortiazida je kontraindikovana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3.).*Primena kod starijih pacijenata*
Prilagođavanje doze uglavnom nije potrebno kod osoba starije životne dobi.

Pedijatrijska populacija
Primena kod dece i adolescenata (mlađih od 18 godina)
Nema dostupnih podataka o primeni kombinacije losartana i hidrohlortiazida kod dece i adolescenata. Zbog toga, kombinaciju losartana i hidrohlortiazida ne treba primenjivati kod dece i adolescenata.

Način primene
Lek Lorista HD se može primenjivati istovremeno sa drugim antihipertenzivima (videti odeljke 4.3, 4.4, 4.5. i 5.1.).
Lek Lorista HD film tablete treba progutati cele, sa dovoljnom količinom vode. Lek se može uzimati sa hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na losartan, derivate sulfonamida (kao što je hidrohlortiazid) ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.;
- Hipokalemija ili hiperkalcemija rezistentna na terapiju;
- Teško oštećenje funkcije jetre, holestaza i bilijarna opstrukcija;
- Refraktorna hiponatremija;
- Simptomatska hiperurikemija/giht;
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4. i 4.6.);
- Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 mL/min);
- Anurija;
- Istovremena primena leka Lorista HD sa lekovima koji sadrže aliskiren je kontraindikovana kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 mL/min/1,73 m^2) (videti odeljke 4.5. i 5.1.).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Losartan

Angioedem
Pacijente sa angioedemom u anamnezi (oticanje lica, usana, grla i/ili jezika) treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.8.).

Hipotenzija i stanja smanjenog intravaskularnog volumena
Simptomatska hipotenzija, posebno nakon prve doze, se može javiti kod pacijenata sa smanjenim intravaskularnim volumenom i/ili smanjenom koncentracijom natrijuma (npr. pri upotrebi velikih doza diuretika, kod ishrane sa nedovoljnim unosom soli, dijareje ili povraćanja). Ova stanja treba korigovati pre primene leka Lorista HD (videti odeljke 4.2. i 4.3.).

Disbalans elektrolita
Treba imati u vidu da je disbalans elektrolita česta pojava kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega, bez obzira da li je u osnovi tog oštećenja dijabetes ili neko drugo oboljenje. Iz tog razloga treba pažljivo kontrolisati koncentraciju kalijuma u plazmi i klirens kreatinina, posebno kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i klirensom kreatinina između 30-50 mL/min.
Istovremena primena diuretika koji štede kalijum, suplemenata kalijuma odnosno zamena za so koje sadrže kalijum ili drugih lekova koji mogu da povećaju koncentraciju kalijuma u serumu (npr. lekovi koji sadrže

trimetoprim) sa kombinacijom losartana i hidrohlortiazida se ne preporučuje (videti odeljak 4.5.).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre
Na osnovu farmakokinetičkih podataka koji ukazuju na značajno povećanje koncentracije losartana u plazmi kod pacijenata sa cirozom, savetuje se primena manjih doza leka Lorista HD kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema dostupnih podataka o primeni losartana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Stoga je primena leka Lorista HD kontraindikovana kod ovih pacijenata (videti odeljke 4.2, 4.3. i 5.2.).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega
Usled inhibicije sistema renin-angiotenzin-aldosteron, može doći do poremećaja bubrežne funkcije uključujući i bubrežnu insuficijenciju (pre svega u stanjima u kojima bubrežna funkcija zavisi od sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), kao što su teška srčana insuficijencija i već postojeći poremećaj bubrežne funkcije).
Kao i drugi lekovi koji utiču na RAAS, losartan može dovesti do povećanja koncentracije uree i kreatinina u serumu kod pacijenata koji imaju bilateralnu stenozu bubrežnih arterija ili stenozu arterije u jednom funkcionalnom bubregu; ove promene mogu biti reverzibilne po prekidu terapije. Iz tog razloga primena leka Lorista HD se ne preporučuje. Ako se primena ovog leka smatra neophodnom treba ga koristiti uz oprez kod pacijenata sa bilateralnom stenozom renalne arterije ili stenozom renalne arterije jedinog funkcionalnog bubrega.

Transplantacija bubrega
Nema dostupnih podataka o primeni kombinacije losartana i hidrohlortiazida kod pacijenata kojima je nedavno transplantiran bubreg.

Primarni hiperaldosteronizam
Pacijenti sa primarnim hiperaldosteronizmom generalno neće adekvatno reagovati na antihipertenzivne lekove čiji je mehanizam dejstva inhibicija renin-angiotenzin sistema. U ovim slučajevima se ne preporučuje upotreba leka Lorista HD.

Oboljenja koronarnih arterija i cerebrovaskularna oboljenja
Kao i kod drugih antihipertenzivnih lekova, preveliko sniženje krvnog pritiska kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca ili cerebrovaskularnim oboljenjima, može izazvati infarkt miokarda ili moždani udar.

Srčana insuficijencija
Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, sa ili bez oštećenja funkcije bubrega, kao i pri primeni drugih lekova koji deluju na sistem renin-angiotenzin, postoji rizik od pojave teške arterijske hipotenzije i (često akutne) oštećenja funkcije bubrega.

Stenoza aorte i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija
Kao i pri primeni drugih vazodilatatora, potreban je poseban oprez pri primeni ovog leka kod pacijenata sa aortnom ili mitralnom stenozom ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Upozorenja koja se odnose na etničke razlike
Kao što je primećeno pri primeni ACE inhibitora, losartan i drugi antagonisti angiotenzina su manje efikasni u snižavanju krvnog pritiska kod ljudi crne rase, verovatno zbog veće prevalence stanja sa niskim vrednostima renina kod ljudi crne rase sa hipertenzijom.

Trudnoća
Primenu antagonista receptora angiotenzina II ne treba započinjati tokom trudnoće. Osim ukoliko se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II smatra neophodnim, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima dobro utvrđen bezbednosni profil pri primeni tokom trudnoće. Kada se utvrdi trudnoća treba odmah prestati sa terapijom antagonistima receptora angiotenzina II i ukoliko je moguće započeti sa alternativnom terapijom (videti odeljke 4.3. i 4.6.).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)
Postoje podaci da istovremena primena ACE inhibitora, antagonista receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od nastanka hipotenzije, hiperkalemije i slabljenja bubrežne funkcije (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju). Dvojna blokada RAAS istovremenom primenom ACE inhibitora, antagonista receptora angiotenzina II ili aliskirena se prema tome ne preporučuje (videti odeljke 4.5. i 5.1.).
Ukoliko se terapija dvojnom blokadom smatra apsolutno neophodnom, ona treba da se sprovede pod nadzorom lekara specijaliste i uz redovno praćenje bubrežne funkcije, koncentracije elektrolita i vrednosti krvnog pritiska. ACE inhibitore i antagoniste receptora angiotenzina II ne treba primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Hidrohlortiazid

Hipotenzija i disbalans elektrolita i tečnosti
Kao i pri primeni ostalih antihipertenzivnih lekova, kod nekih pacijenata se može javiti simptomatska hipotenzija. Pacijente treba opservirati po pitanju kliničkih znakova poremećaja tečnosti ili elektrolita npr. smanjenja volumena, hiponatremije, hipohloremijske alkaloze, hipomagnezemije ili hipokalemije koja se može javiti tokom interkurentne dijareje ili povraćanja. Periodično određivanje koncentracije elektrolita u serumu treba sprovesti u odgovarajućim intervalima kod ovih pacijenata. Diluciona hiponatremija se može javiti kod edematoznih pacijenata tokom toplog vremena.

Metabolički i endokrini efekti
Terapija tiazidima može smanjiti toleranciju glukoze. Može biti potrebno prilagođavanje doze antidijabetika, uključujući insulin (videti odeljak 4.5.). Latentan dijabetes može postati manifestan tokom terapije tiazidnim diureticima.
Tiazidi mogu smanjiti urinarnu ekskreciju kalcijuma i prouzrokovati blagi intermitentni porast koncentracije kalcijuma u serumu. Izražena hiperkalcemija može biti dokaz latentnog hiperparatireoidizma. Primenu tiazida treba obustaviti pre izvođenja testova za utvrđivanje funkcije paratireoidne žlezde.
Porast vrednosti holesterola i triglicerida može biti povezan sa terapijom tiazidnim diureticima.
Tiazidna terapija može da izazove hiperurikemiju i/ili giht kod nekih pacijenata. Losartan snižava vrednosti mokraćne kiseline, pa u kombinaciji sa hidrohlortiazidom smanjuje hiperurikemiju izazvanu diureticima.

Poremećaji oka
Horioidalna efuzija, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog ugla
Sulfonamidi i njihovi derivati su lekovi koji mogu izazvati idiosinkratsku reakciju, koja dovodi do horioidalne efuzije sa defektima u vidnom polju, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog ugla. Simptomi uključuju akutno nastajanje smanjene oštrine vida i bola u oku, i obično se javljaju u roku od nekoliko sati do nekoliko nedelja od početka terapije. Nelečeni glaukom zatvorenog ugla može dovesti do trajnog gubitka vida. Osnovna terapija je obustava primene leka što je pre moguće. Ukoliko intraokularni pritisak ne bude pod kontrolom, može biti potrebno razmotri blagovremeno uvođenje simptomatske terapije ili hirurška intervencija. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog ugla mogu da uključe alergijsku reakciju na sulfonamide i peniciline u anamnezi.

Oštećenje funkcije jetre
Tiazide treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili progresivnim oboljenjem jetre, jer njihova upotreba može da dovede do intrahepatične holestaze, kao i zbog činjenice da male promene u ravnoteži tečnosti i elektrolita mogu da izazovu hepatičnu komu.
Lek Lorista HD je kontraindikovan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.3. i 5.2.).

Nemelanomski karcinom kože
Povećan rizik od nemelanomskog karcinoma kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [bazocelularni karcinom (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i planocelularni karcinom (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidrohlortiazidu zabeležen je u dve epidemiološke studije zasnovane na Nacionalnom registru malignih oboljenja Danske. Fotosenzitivno dejstvo hidrohlortiazida može da predstavlja mogući mehanizam za nastanak NMSC.

Pacijente koji uzimaju hidrohlortiazid potrebno je informisati o riziku od NMSC-a i savetovati da redovno

kontrolišu svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije i da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Pacijente treba posavetovati o mogućim preventivnim merama, kao što je ograničena izloženost sunčevoj svetlosti i UV zracima i, u slučaju izloženosti, korišćenje odgovarajuće zaštite, radi minimiziranja rizika od kancera kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobijenog biopsijom. Takođe može da bude potrebno da se razmotri opravdanost primene hidrohlortiazida kod pacijenata koji su ranije imali NMSC (takođe videti odeljak 4.8).

Akutna respiratorna toksičnost
U veoma retkim slučajevima može doći do akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distres sindrom (engl. *ARDS*) koji je prijavljen nakon uzimanja hidrohlortiazida. Plućni edem se razvija nakon nekoliko minuta do sati nakon uzimanja hidrohlortiazida. Na početku simptomi podrazumevaju dispneju, groznicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ukoliko se sumnja na dijagnozu ARDS, potrebno je prekinuti sa uzimanjem leka Lorista nastaviti sa odgovarajućom terapijom. Hidrohlortiazid ne treba davati pacijentima koji su prethodno bolovali od ARDS nakon upotrebe hidrohlortiazida.

Ostalo
Kod pacijenata koji uzimaju tiazide, mogu nastati reakcije preosetljivosti sa ili bez prisustva alergije ili bronhijalne astme u anamnezi. Pri primeni tiazida zabeležena je egzacerbacija ili aktivacija sistemskog eritemskog lupusa.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Lorista HD sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Losartan

Prijavljeno je da rifampicin i flukonazol mogu da smanje koncentraciju aktivnog metabolita. Kliničke posledice ovih interakcija nisu procenjivane.
Kao i pri primeni drugih lekova koji blokiraju angiotenzin II ili njegova dejstva, istovremena primena diuretika koji štede kalijum (npr. spironolakton, triamteren, amilorid), suplemenata koji sadrže kalijum, zamena za so koje sadrže kalijum, ili drugih lekova koji mogu da povećaju koncentraciju kalijuma u serumu (npr. lekovi koji sadrže trimetoprim), može dovesti do povećanja koncentracije kalijuma u serumu. Istovremena primena se ne preporučuje.
Kao i pri primeni drugih lekova koji utiču na ekskreciju natrijuma, ekskrecija litijuma može biti smanjena. Prema tome, koncentraciju litijuma u serumu treba redovno kontrolisati ukoliko soli litijuma treba primenjivati istovremeno sa antagonistima receptora angiotenzina II.
Kada se antagonisti receptora angiotenzina II primenjuju istovremeno sa NSAIL (npr. selektivni COX-2 inhibitori, acetilsalicilna kiselina u antiinflamatornim dozama i neselektivni NSAIL), može doći do smanjenja antihipertenzivnog dejstva. Istovremena primena antagonista receptora angiotenzina II ili diuretika i NSAIL može dovesti do povećanja rizika od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući i nastanak akutne bubrežne insuficijencije i povećanja koncentracije kalijuma u serumu, posebno kod pacijenata sa već oslabljenom bubrežnom funkcijom. Ove kombinacije treba oprezno primenjivati naročito kod osoba starije životne dobi. Pacijente treba adekvatno hidrirati i razmotriti praćenje bubrežne funkcije na početku primene istovremene terapije i kasnije periodično.
Kod nekih pacijenata sa kompromitovanom bubrežnom funkcijom koji su bili na terapiji NSAIL, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, istovremena primena antagonista receptora angiotenzina II može imati kao posledicu dalje pogoršanje bubrežne funkcije. Ova dejstva su obično reverzibilna.
Podaci iz kliničkih studija su pokazali da dvostruka blokada RAAS prilikom istovremene primene ACE inhibitora, antagonista receptora angiotenzina II ili aliskirena je udružena sa većom učestalošću neželjenih reakcija kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) u odnosu na pojedinačnu primenu nekog leka koji deluje na RAAS (videti odeljke 4.3, 4.4. i 5.1.).
Drugi lekovi koji dovode do hipotenzije kao što triciklični antidepresivi, antipsihotici, baklofen, amifostin:

istovremena primena sa ovim lekovima koji snižavaju krvni pritisak kao glavno ili neželjeno dejstvo, može povećati rizik od hipotenzije.
Sok od grejpfruta sadrži komponente koje inhibiraju enzime CYP450 i tako mogu sniziti koncentraciju aktivnog metabolita losartana, što može dovesti do smanjenja terapijskog efekta. Treba izbegavati konzumiranje soka od grejpfruta dok se uzimaju losartan/hidrohlortiazid tablete.

Hidrohlortiazid

Kada se istovremeno primenjuju, sledeći lekovi mogu dovesti do interakcije sa tiazidnim diureticima:

Alkohol, barbiturati, narkotici ili antidepresivi
Može doći do potenciranja ortostatske hipotenzije.

Antidijabetici (lekovi za oralnu upotrebu i insulin)
Terapija tiazidima može uticati na toleranciju glukoze. Prilagođavanje doze antidijabetičnog leka može biti potrebno. Metformin treba primenjivati uz oprez zbog rizika od mogućeg nastanka laktatne acidoze indukovane mogućom funkcionalnom bubrežnom insuficijencijom povezanom sa primenom hidrohlortiazida.

Drugi antihipertenzivni lekovi
Aditivno dejstvo.

Holestiramin i holestipol smole
U prisustvu anjonskih jonoizmenjivačkih smola dolazi do poremećaja resorpcije hidrohlortiazida. Pojedinačne doze holestiramina ili holestipola vezuju hidrohlortiazid i smanjuju resorpciju iz gastrontestinalnog trakta do 85% odnosno do 43%, sledstveno.

Kortikosteroidi, ACTH
Može doći do izraženog smanjenja koncentracije elektrolita, naročito hipokalemije.

Kateholamini (npr. adrenalin)
Moguć smanjen odgovor na kateholamine, ali ne toliko izraženo da bi se isključila njihova primena.

Mišićni relaksansi, nedepolarizujući (npr. tubokurarin)
Moguće pojačanje odgovora na mišićne relaksanse.

Litijum
Diuretici smanjuju bubrežni klirens litijuma i doprinose visokom riziku od toksičnosti litijuma; istovremena primena se ne preporučuje.

Lekovi koji se primenjuju u terapiji gihta (probenecid, sulfinpirazon i alopurinol)
Prilagođavanje doze urikozuričnih lekova može biti neophodno s obzirom na to da hidrohlortiazid može povećati koncentraciju mokraćne kiseline u serumu. Povećanje doze probenecida ili sulfinpirazona može biti neophodno. Istovremena primena tiazidnih diuretika može povećati incidencu reakcija preosetljivosti na alopurinol.

Antiholinergički lekovi (npr. atropin, biperiden)
Povećanje bioraspoloživosti tiazidnih diuretika smanjenjem gastrointestinalnog motiliteta i brzine pražnjenja želuca.

Citotoksični lekovi (npr. ciklofosfamid, metotreksat)
Tiazidni diuretici mogu smanjiti renalnu ekskreciju citotoksičnih lekova i pojačati njihove mijelosupresivno dejstvo.

Salicilati
U slučaju primene velikih doza salicilata, hidrohlortiazid može pojačati toksično dejstvo salicilata na

centralni nervni sistem.

Metildopa
Postoje izolovani slučajevi hemolitičke anemije koji se javljaju pri istovremenoj primeni hidrohlortiazida i metildope.

Ciklosporin
Istovremena terapija ciklosporinom može povećati rizik od nastanka hiperurikemije i drugih komplikacija tipa gihta.

Glikozidi digitalisa
Tiazidima indukovana hipokalemija ili hipomagnezemija može uticati na nastanak srčanih aritimija indukovanih glikozidima digitalisa.

Lekovi na koje utiču promene koncentracije kalijuma u serumu
Periodično praćenje koncentracije kalijuma u serumu i EKG-a se preporučuje kada se kombinacija losartan/hidrohlortiazid primenjuje zajedno sa lekovima na koje utiču promene koncentracije kalijuma (npr. glikozidi digitalisa i antiaritmici) kao i sa lekovima koji indukuju *torsades de pointes* (tip ventrikularne tahikardije), uključujući i neke antiaritmike, pri čemu je hipokalemija predisponirajući faktor za nastanak *torsades de pointes* (ventrikularna tahikardija):
- Antiaritmici klase Ia (npr. hinidin, hidrohinidin, dizopiramid);
- Antiaritmici klase III (npr. amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid);
- Neki antipsihotici (npr. tioridazin, hlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol);
- Drugi lekovi (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vinkamin i.v.).

Soli kalcijuma
Tiazidni diuretici mogu povećati koncentraciju kalcijuma u serumu zbog smanjene ekskrecije. Ukoliko se suplementi kalcijuma moraju propisati, treba pratiti koncentraciju kalcijuma u serumu i u skladu s tim uskladiti doziranje kalcijuma.

Interakcije sa laboratorijskim testovima
Zbog njihovog dejstva na metabolizam kalcijuma, tiazidni diuretici mogu uticati na rezultate testova za ispitivanje funkcije paratireoidne žlezde (videti odeljak 4.4.).

Karbamazepin
Rizik od nastanka simptomatske hiponatremije. Neophodno je kliničko i biohemijsko praćenje.

Jodna kontrastna sredstva
U slučaju dehidratacije indukovane diureticima, postoji povećan rizik od akutne bubrežne insuficijencije, posebno pri primeni velikih doza proizvoda na bazi joda. Pacijente treba rehidrirati prethodno.

Amfotericin B (parenteralno), kortikosteroidi, ACTH, stimulativni laksativi ili glicirizin (nalazi se u sladiću)
Hidrohlortiazid može pojačati disbalans elektrolita, posebno hipokalemiju.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Antagonisti receptora angiotenzina II

Primena antagonista receptora angiotenzina II se ne preporučuje u toku prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4.). Primena antagonista receptora angiotenzina II je kontraindikovana u toku drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljke 4.3. i 4.4.).

Iako epidemiološki dokazi o teratogenom dejstvu ACE inhibitora tokom prvog trimestra trudnoće nisu potpuni, ne može se isključiti mali porast rizika. Iako ne postoje kontrolisani epidemiološki podaci o riziku primene antagonista receptora angiotenzina II, može postojati sličan rizik za ovu grupu lekova. Ukoliko kontinuirana terapija antagonistima receptora angiotenzina II nije neophodna, pacijentkinjama koje planiraju trudnoću treba uvesti alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima dokazan bezbednosni profil u trudnoći. Čim se trudnoća utvrdi treba prekinuti terapiju antagonistima receptora angiotenzina II i započeti terapiju drugim lekom.
Terapija antagonistima receptora angiotenzina II u drugom i trećem trimestru dovodi do fetotoksičnosti (smanjenje bubrežne funkcije, oligohidramnion, kasna osifikacija lobanje) i neonatalne toksičnosti (bubrežna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija) (videti odeljak 5.3.).
Ako je došlo do upotrebe antagonista receptora angiotenzina II u drugom trimestru trudnoće, preporučuje se ultrazvučna kontrola renalne funkcije i lobanje.
Decu majki koje su tokom trudnoće primenjivale antagoniste receptora angiotenzina II treba kontrolisati zbog moguće pojave hipotenzije (videti odeljke 4.3. i 4.4.).

Hidrohlortiazid
Postoje ograničeni podaci o primeni hidrohlortiazida tokom trudnoće, posebno tokom prvog trimestra. Studije na životinjama ne pružaju dovoljno podataka.
Hidrohlortiazid prolazi kroz placentu. Na osnovu farmakološkog mehanizma dejstva hidrohlortiazida, njegova primena tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće može kompromitovati feto-placentalnu perfuziju i izazvati fetalne i neonatalna dejstva kao što su ikterus, poremećaj ravnoteže elektrolita i trombocitopeniju.
Hidrohlortiazid ne treba primenjivati u slučaju edema u trudnoći, hipertenzije u trudnoći ili preeklampsije zbog rizika od smanjenja volumena plazme i placentalne hipoperfuzije, a bez povoljnog efekta na tok bolesti.
Hidrohlortiazid ne treba primenjivati u terapiji esencijalne hipertenzije kod trudnica osim u retkim slučajevima kada se ne može primeniti druga terapija.

Dojenje

Antagonisti receptora angiotenzina II
Zbog toga što ne postoje podaci o primeni kombinacije losartan/hidrohlortiazid tokom dojenja, lek Lorista HD se ne preporučuje u ovom periodu, već neki drugi lek čiji je bezbednosni profil bolje utvrđen, posebno u slučaju dojenja novorođenčeta ili prevremeno rođenih beba.

Hidrohlortiazid
Hidrohlortiazid se izlučuje u majčino mleko u malim količinama. Tiazidni diuretici u većim dozama izazivaju intenzivnu diurezu, pa tako mogu inhibirati produkciju mleka. Ne preporučuje se primena leka Lorista HD tokom dojenja. Ukoliko se ipak primenjuje tokom dojenja treba propisati najmanju moguću dozu koja ispoljava terapijsko dejstvo.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja kombinacije losartana i hidrohlortiazida na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama. Ipak treba imati na umu da se vrtoglavica ili pospanost mogu povemeno javiti u toku uzimanja antihipertenzivne terapije, posebno pri započinjanju terapije ili pri povećanju doze.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjene reakcije su navedene prema sledećim kategorijama učestalosti:
veoma često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 do < 1/10); povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100); retko (≥ 1/10000 do < 1/1000); veoma retko (< 1/10000); učestalost nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima sa kombinacijom losartan-kalijum i hidrohlortiazid nisu registrovane neželjene reakcije specifične za ovu kombinaciju. Neželjene reakcije koje su se javljale su bile one koje se inače javljaju za pojedinačne komponente ove kombinacije.

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima esencijalne hipertenzije, vrtoglavica je bila jedina neželjena reakcija prijavljena kao specifična za aktivnu supstancu, koja se javljala kod 1% pacijenata ili više, a koji su koristili losartan i hidrohlortiazid u odnosu na placebo.

Neželjene reakcije koje su se javile tokom postmarketinškog perioda:

Klasa sistema organa	**Neželjena reakcija**	**Učestalost**
Hepatobilijarni poremećaji	Hepatitis	Retko
Ispitivanja	Hiperkalemija, povećane vrednosti ALT	Retko

Neželjene reakcije koje su registrovane sa nekom od komponenti ove kombinacije i mogu biti potencijalne neželjene reakcije ove kombinacije su sledeće:

Losartan
Sledeće neželjene reakcije su prijavljene tokom primene losartana tokom kliničkih studija i post-marketinškog praćenja:

Klasa sistema organa	**Neželjena reakcija**	**Učestalost**
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Anemija, *Henoch-Schonlein* purpura, ekhimoze, hemoliza	Povremeno
	Trombocitopenija	Nepoznato
Kardiološki poremećaji	Hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sternalgija, angina pektoris, AV blok II stepena, cerebrovaskularni događaj, infarkt miokarda, palpitacije, aritmije (atrijalna fibrilacija, sinusna bradikardija, tahikardija, ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija)	Povremeno
Poremećaji uha i labirinta	Vertigo, tinitus	Povremeno
Poremećaji oka	Zamućen vid, osećaj peckanja/bockanja u oku, konjunktivitis, smanjenje oštrine vida	Povremeno
Gastrointestinalni poremećaji	Bol u abdomenu, mučnina, dijareja, dispepsija	Često
	Konstipacija, zubobolja, suvoća usta, flatulencija, gastritis, povraćanje, opstipacija	Povremeno
	Pankreatitis	Nepoznato
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Astenija, zamor, bol u grudima	Često
	Otok lica, otok, groznica	Povremeno
	Simptomi slični gripu, slabost	Nepoznato
Hepatobilijarni poremećaji	Poremećaji funkcije jetre	Nepoznato
Poremećaji imunskog sistema	Preosetljivost: anafilaktička reakcija, angioedem uključujući edem larinksa i glotisa koji izaziva opstrukciju disajnih puteva i/ili edem lica, usana, ždrela i/ili jezika; kod nekih pacijenata angioedem je prijavljen u anamnezi i u vezi je sa primenom	Retko

	drugih lekova uključujući ACE inhibitore	
Poremećaji metabolizma i ishrane	Anoreksija, giht	Povremeno
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Grčevi u mišićima, bolovi u leđima, bolovi u nogama, mijalgija	Često
	Bolovi u rukama, edem zglobova, bolovi u kolenu, mišićnoskeletni bol, bol u ramenu, ukočenost, artralgija, artritis, bolovi u kuku, fibromijalgija, mišićna slabost	Povremeno
	Rabdomioliza	Nepoznato
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja, vrtoglavica	Često
	Nervoza, parestezije, periferna neuropatija, tremor, migrena, sinkopa	Povremeno
	Disgeuzija	Nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	Insomnija	Često
	Anksioznost, anksiozni poremećaji, panični poremećaji, konfuzija, depresija, neuobičajeni snovi, poremećaji sna, somnolencija, poremećaj pamćenja	Povremeno
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Oštećenje funkcije bubrega, bubrežna insuficijencija	Često
	Noćno mokrenje, češće mokrenje, infekcije urinarnog trakta	Povremeno
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Smanjen libido, erektilna disfunkcija/impotencija	Povremeno
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Kašalj, infekcije gornjeg respiratornog trakta, nazalna kongestija, sinuzitis, oboljenje sinusa	Često
	Bol u ždrelu, faringitis, laringitis, dispneja, bronhitis, epistaksa, rinitis, respiratorna kongestija	Povremeno
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija, dermatitis, suvoća kože, eritem, naleti crvenila, fotosenzitivnost, pruritus, osip, urtikarija, znojenje	Povremeno
Vaskularni poremećaji	Vaskulitis	Povremeno
	Dozno zavisni ortostatski uticaji	Nepoznato
Ispitivanja	Hiperkalemija, blago smanjenje hematokrita i hemoglobina, hipoglikemija	Često
	Blago povećanje koncentracije uree i kreatinina u serumu	Povremeno
	Povećanje vrednosti enzima jetre i bilirubina	Veoma retko
	Hiponatremija	Nepoznato

Hidrohlortiazid

Klasa sistema organa	**Neželjena reakcija**	**Učestalost**
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitička anemija, leukopenija, purpura, trombocitopenija	Povremeno
Poremećaji imunskog sistema	Anafilaktička reakcija	Retko
Poremećaji metabolizma i ishrane	Anoreksija, hiperglikemija, hiperurikemija, hipokalemija, hiponatremija	Povremeno
Psihijatrijski poremećaji	Insomnija	Povremeno
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Često
Poremećaji oka	Prolazno zamućenje vida, ksantopsija	Povremeno
	Horioidalna efuzija, akutna miopija i akutni glaukom zatvorenog ugla	Nepoznato
Vaskularni poremećaji	Nekrotizirajući angiitis (vaskulitis, kožni vaskulitis)	Povremeno
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Respiratorni poremećaji uključujući pneumonitis i pulmonarni edem	Povremeno
	Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (videti odeljak 4.4)	Veoma retko
Gastrointestinalni poremećaji	Sijaloadenitis, spazmi, iritacija želuca, mučnina, povraćanje, dijareja, konstipacija	Povremeno
Hepatobilijarni poremećaji	Ikterus (intrahepatični, holestatski), pankreatitis	Povremeno
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Fotosenzitivnost, urtikarija, toksična epidermalna nekroliza	Povremeno
	Kožni eritemski lupus	Nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Grčevi u mišićima	Povremeno
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	Nemelanomski karcinom kože (bazocelularni karcinom i planocelularni karcinom)	Nepoznato
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Glikozurija, intersticijalni nefritis, renalna disfunkcija, renalna insuficijencija	Povremeno
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Groznica, vrtoglavica	Povremeno

Opis odabranih neželjenih reakcija

Nemelanomski karcinom kože: na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohlortiazida i nemelanomskog karcinoma kože (NMSC) primećena je povezanost zavisna od kumulativne doze (takođe videti odeljke 4.4 i 5.1).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nisu dostupni specifični podaci o lečenju predoziranja kombinacijom losartana i hidrohlortiazida. Lečenje je simptomatsko i suportivno. Terapiju kombinacijom losartana i hidrohlortiazida treba prekinuti i pažljivo pratiti pacijenta. Predložene mere uključuju indukciju povraćanja, ukoliko je lek nedavno uzet, korekciju dehidratacije, disbalansa elektrolita, hepatične kome i hipotenzije, u skladu sa utvrđenim procedurama.

Losartan
Ograničeni su podaci o predoziranju kod ljudi. Najverovatnija manifestacija predoziranja bila bi hipotenzija i tahikardija; bradikardija bi mogla da se javi usled parasimpatičke (vagusne) stimulacije. Ukoliko se javi simptomatska hipotenzija, treba uvesti suportivnu terapiju.
Ni losartan ni aktivni metabolit ne mogu se ukloniti hemodijalizom.

Hidrohlortiazid
Najčešći znaci i simptomi koji su zabeleženi su oni izazvani smanjenjem koncentracije elektrolita (hipokalemija, hipohloremija, hiponatremija) i dehidratacija kao posledica ekscesivne diureze. Ako su bili primenjeni i glikozidi digitalisa, hipokalemija može da izazove srčane aritmije.
Nije utvrđen stepen u kojem se hidrohlortiazid može ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem; antagonisti receptora angiotenzina II i diuretici

ATC šifra: C09DA01

Kombinacija losartana i hidrohlortiazida
Pokazalo se da komponente kombinacije losartana i hidrohlortiazida imaju aditivano dejstvo na sniženje krvnog pritiska, snižavajući krvni pritisak u većem stepenu nego svaka od komponenti pojedinačno. Smatra se da je ovaj efekat rezultat komplementarnog dejstva obe komponente. Pored toga, kao rezultat diuretskog dejstva, hidrohlortiazid povećava aktivnost renina u plazmi, povećava sekreciju aldosterona, smanjuje koncentraciju kalijuma u serumu i povećava koncentraciju angiotenzina II. Primena losartana blokira sva fiziološki relevantna dejstva angiotenzina II i inhibirajući aldosteron može dovesti do umanjenja gubitka kalijuma usled dejstva diuretika.

Losartan ima blag i prolazan urikozurični efekat. Hidrohlortiazid izaziva umeren porast koncentracije mokraćne kiseline; kombinacija losartana i hidrohlortiazida doprinosi smanjenju hiperurikemije izazvane diureticima.

Antihipertenzivno dejstvo kombinacije losartana i hidrohlortiazida se održava tokom perioda od 24 sata. U kliničkim studijama koje su trajale najmanje godinu dana, antihipertenzivno dejstvo je održano pri kontinuiranoj primeni. Iako je krvni pritisak značajno snižen, ova kombinacija aktivnih supstanci nije imala značajnog uticaja na srčanu frekvenciju. Tokom kliničkih studija, posle 12 nedelja terapije kombinacijom losartana u dozi od 50 mg i hidrohlortiazida u dozi od 12,5 mg, najniže vrednosti dijastolnog krvnog pritiska u sedećem položaju su bile smanjene, u proseku, do 13,2 mmHg.
Kombinacija losartana i hirdohlortiazida je efikasna u smanjenju krvnog pritiska kod osoba muškog i ženskog pola, osoba crne rase i drugih rasa i kod mlađih odraslih pacijenata (< 65. godine) i starijih pacijenata (≥ 65. godine) i efikasan je u svim stepenima hipertenzije.

Losartan
Losartan je sintetički proizveden antagonist angiotenzin II receptora (tip AT_1) za oralnu primenu. Angiotenzin II, snažan vazokonstriktor, je primarni aktivni hormon sistema renin-angiotenzin i važan odlučujući faktor u patofiziologiji hipertenzije.

Angiotenzin II se vezuje za AT_1 receptore koji se nalaze u mnogim tkivima (npr. glatki mišići krvnih sudova, nadbubrežne žlezde, bubrezi i srce) i izaziva značajne biološke reakcije, kao što su vazokonstrikcija i oslobađanje aldosterona. Angiotenzin II takođe stimuliše proliferaciju glatkih mišićnih ćelija.
Losartan selektivno blokira AT_1 receptore. I losartan i njegov farmakološki aktivni metabolit karboksilne kiseline E-3174, inhibiraju sva fiziološki relevantna dejstva angiotenzina II *in vitro* i *in vivo*, bez obzira na izvor i put njegove sinteze.

Losartan ne poseduje agonističko dejstvo i ne blokira druge hormonske receptore ili jonske kanale koji su važni u kardiovaskularnoj regulaciji. Štaviše, losartan ne inhibira ACE (kininaza II), enzim koji razlaže bradikinin. Na taj način ne dolazi do porasta u neželjenim dejstvima posredovanim bradikininom.

Tokom primene losartana uklanjanje uticaja negativne povratne sprege angiotenzina II na sekreciju renina vodi do povećane aktivnosti renina u plazmi. Povećanje aktivnosti renina u plazmi dovodi do porasta vrednosti angiotenzina II u plazmi. Uprkos ovom porastu održani su antihipertenzivno dejstvo i supresija koncentracije aldosterona u plazmi, što ukazuje na efikasnu blokadu receptora za angiotenzin II. Posle prekida terapije losartanom, aktivnost renina u plazmi i vrednosti angiotenzina II vratile su se na osnovne vrednosti u toku tri dana.

I losartan i njegov glavni aktivni metabolit imaju mnogo veći afinitet za AT_1 receptore nego za AT_2 receptore. Aktivni metabolit je 10 do 40 puta aktivniji od losartana izraženo u težinsko-težinskom (*w/w*) odnosu.
U studiji specifično dizajniranoj u cilju procene incidence kašlja, kod pacijenata na terapiji losartanom u odnosu na pacijente na terapiji ACE inhibitorima, incidenca kašlja prijavljena od strane pacijenata koji su uzimali losartan ili hidrohlortiazid je bila slična i značajno manja u odnosu na pacijente koji su bili na terapiji nekim ACE inhibitorom. Dodatno, u jednoj ukupnoj analizi 16 dvostrukoslepih studija kod 4131 pacijenta, incidenca spontano prijavljenog kašlja kod pacijenata na losartanu je bila slična (3,1%) onoj na terapiji placebom (2,6%) ili hidrohlortiazidom (4,1%), dok je incidenca sa ACE inhibitorima bila 8,8%.

Kod hipertenzivnih pacijenata sa proteinurijom i koji nemaju dijabetes, primena losartan-kalijuma značajno smanjuje proteinuriju, frakcionu ekskreciju albumina i IgG. Losartan održava brzinu glomerularne filtracije i smanjuje frakciju filtracije. Generalno, losartan izaziva smanjenje koncentracije mokraćne kiseline u serumu (obično < 0,4 mg/dL) koja je bila perzistentna tokom hronične terapije.

Losartan nema dejstvo na autonomne reflekse i nema dugotrajano dejstvo na norepinefrin u plazmi.

Kod pacijenata sa insuficijencijom leve komore, doze od 25 mg i 50 mg losartana izazivaju pozitivna hemodinamska i neurohormonalna dejstva koja karakterišu povećanje srčanog indeksa i smanjenje pulmonalnog kapilarnog pritiska, sistemskog vaskularnog otpora, srednjeg sistemskog arterijskog pritiska i srčane frekvencije i smanjenja vrednosti aldosterona i norepinefrina u cirkulaciji. Pojava hipotenzije je bila dozno zavisna kod ovih pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

Studije o hipertenziji
U kontrolisanim kliničkim studijama, primena losartan-kalijuma kod pacijenata sa blagom do umerenom esencijalnom hipertenzijom dala je statistički značajno sniženje sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska. Merenje krvnog pritiska 24 sata posle primene u odnosu na 5-6 sati posle primene pokazalo je sniženje krvnog pritiska duže od 24 sata; prirodni dnevni ritam je bio zadržan. Sniženje krvnog pritiska na kraju doznog intervala bilo je približno 70-80% dejstva zabeleženog 5-6 sati nakon primene.

Prekid primene losartana kod pacijenata sa hipertenzijom nije doveo do naglog porasta krvnog pritiska (*rebound* efekat). Uprkos izraženom sniženju krvnog pritiska, losartan nije imao klinički značajno dejstvo na srčanu frekvencu.

Losartan je podjednako efektivan kod muškaraca i žena, kao i kod mlađih (ispod 65 godina) i starijih pacijenata sa hipertenzijom.

LIFE studija
LIFE studija (engl. *The Losartan Intervention for Endpoint Reducion Hypertension*) u kojoj je ispitivana primena losartana u redukciji hipertenzije bila je randomizovana, trostrukoslepa, aktivno kontrolisana studija u kojoj je učestvovalo 9193 hipertenzivnih pacijenata starosti od 55 do 80 godina sa hipertrofijom leve komore potvrđenom EKG-om. Pacijenti su randomizovani na 50 mg losartana ili 50 mg atenolola jednom dnevno. Ako nije dostignuta ciljna vrednost krvnog pritiska (< 140/90 mmHg), prvo je dodat hidrohlortiazid (12,5 mg), a zatim, ako je bilo potrebno, povećavana je doza losartana ili atenolola na 100 mg jednom dnevno. Ostali antihipertenzivi sa izuzetkom ACE inhibitora, antagonista angiotenzina II ili beta-blokatora, dodavani su ako je bilo potrebno dostizanje ciljne vrednosti krvnog pritiska.
Srednje vreme praćenja pacijenata je bilo 4,8 godina.
Primarni parametar praćenja efikasnosti bio je skup kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, meren kroz redukciju kombinovane incidence kardiovaskularne smrti, moždanog udara i infarkta miokarda. Krvni pritisak je značajno smanjen do sličnih vrednosti u obe grupe. Terapija losartanom dovela je do smanjenja rizika od primarnog kombinovanog parametra praćenja za 13% (p=0,021, 95%, interval pouzdanosti 0,77-0,98) u poređenju sa atenololom. Ovo je uglavnom rezultat smanjenja incidence moždanog udara. Terapija losartanom smanjila je rizik od moždanog udara za 25% u odnosu na atenolol (p=0,001, 95% interval pouzdanosti 0,63-0,89). Stope kardiovaskularne smrti i infarkta miokarda nisu se značajno razlikovale između terapijskih grupa.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistem (RAAS)
U dve velike randomizovane, kontrolisane studije: ONTARGET (engl. *Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) je ispitivana primena kombinacije jednog ACE inhibitora i antagoniste receptora angiotenzina II.
ONTARGET studija je sprovedena kod pacijenata sa kardiovaskularnim ili cerebrovaskularnim oboljenjem, ili dijabetesom tip 2 sa oštećenjem ciljnih organa u anamnezi.
VA NEPHRON-D studija je sprovedena kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 i dijabetesnom nefropatijom.
Ove studije su pokazale značajano povoljno dejstvo na renalni i/ili kardiovaskularni ishod i mortalitet, dok je primećen i povećan rizik od nastanka hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa primenom monoterapije. Imajući u vidu njihove slične farmakodinamske osobine, ovi rezultati su takođe relevantni za druge ACE inhibitore i antagoniste receptora angiotenzina II.
Prema tome, ne treba istovremeno primenjivati ACE inhibitore i antagoniste receptora angiotenzina II kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.
ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bila studija dizajnirana da ispita korist od dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili antagonistom receptora angiotenzina II, pacijentima sa dijabetes melitusom tip 2 i hroničnom bubrežnom bolešću i/ili kardiovaskularnim oboljenjem. Studija je bila prekinuta ranije zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. Smrtni ishod usled kardiovaskularnih uzroka i moždani udar su bili brojčano češći u grupi na aliskirenu u odnosu na placebo grupu, kao i neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija).

Hidrohlortiazid
Hidrohlortiazid je tiazidni diuretik. Mehanizam antihipertenzivnog dejstva tiazidnih diuretika nije u potpunosti poznat. Tiazidi deluju na mehanizme tubularne reapsorpcije elektrolita, direktno povećavajući ekskreciju natrijuma i hlorida u približno jednakim količinama.
Diuretsko dejstvo hidrohlortiazida smanjuje volumen plazme, povećava aktivnost renina u plazmi i povećava sekreciju aldosterona, sa posledičnim povećanjem gubitka kalijuma i bikarbonata putem urina i smanjenjem koncentracije kalijuma u serumu.
Veza između renina i aldosterona posredovana je angiotenzinom II i stoga istovremena primena antagonista receptora angiotenzina II teži da smanji gubitak kalijuma povezan sa tiazidnim diureticima.
Nakon oralne primene, početak diuretskog dejstva je u roku od 2 sata, dok svoj maksimum dostiže posle 4 sata. Trajanje diuretskog dejstva je dozno zavisno (6-12 sati), dok je trajanje antihipertenzivnog dejstva do 24 sata.

Nemelanomski karcinom kože
Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohlortiazida i nemelanomskog karcinoma kože (NMSC) primećena je povezanost zavisna od kumulativne doze. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71533 slučaja bazocelularnog karcinoma (BCC) i 8629 slučajeva planocelularnog karcinoma (SCC), uparenih sa 1430833, odnosno 172462 kontrole u populaciji. Velika upotreba hidrohlortiazida (≥ 50000 mg kumulativno) bila je povezana sa prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između karcinoma usana (SCC) i izlaganja hidrohlortiazidu: 633 slučaja karcinoma usana upareno je sa 63067 kontrola u populaciji, primenom strategije uzorkovanja iz rizične grupe (engl. *risk-set sampling*). Pokazana je povezanost odgovora i kumulativne doze sa prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) sa povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku upotrebu hidrohlortiazida (~25000 mg) i na OR 7,7 (5,7-10,5) za najveću kumulativnu dozu (~100000 mg) (takođe videti odeljak 4.4).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Losartan:
Nakon oralne primene, losartan se dobro resorbuje i podleže metabolizmu prvog prolaza, pri čemu se stvara aktivni metabolit karboksilne kiseline i drugi neaktivni metaboliti. Sistemska bioraspoloživost tableta losartana je približno 33%. Srednja maksimalna koncentracija losartana i njegovog aktivnog metabolita se postiže za 1 sat, odnosno 3-4 sata. Nije bilo klinički značajnog uticaja na koncentraciju losartana u plazmi kada je lek primenjen uz standardizovan obrok.

Distribucija

Losartan:
I losartan i njegov aktivni metabolit su ≥ 99% vezani za proteine plazme, uglavnom za albumine. Volumen distribucije losartana je 34 litra. Studije na pacovima pokazuju da losartan malim delom prolazi hemato-encefalnu barijeru.

Hidrohlortiazid:
Hidrohlortiazid prolazi placentnu, ali ne i hemato-encefalnu barijeru, i izlučuje se u majčino mleko.

Biotransformacija

Losartan:
Oko 14% intravenski ili oralno primenjene doze losartana konvertuje se u aktivni metabolit. Nakon oralne ili intravenske primene ^{14}C obeleženog losartan-kalijuma, cirkulišuća radioaktivnost u plazmi primarno se pripisuje losartanu i njegovom aktivnom metabolitu. Minimalna konverzija losartana u njegov aktivni metabolit je registrovana u oko 1% ispitanika.
Pored aktivnih metabolita, stvaraju se inaktivni metaboliti, uključujući dva glavna metabolita koji nastaju

hidroksilacijom bočnog butil lanca, i jedan sporedan metabolit, N-2 tetrazol glukuronid.

Eliminacija

Losartan:
Plazma klirens losartana i njegovog aktivnog metabolita je oko 600 mL/min, odnosno 50 mL/min. Renalni klirens losartana i njegovog aktivnog metabolita je oko 74 mL/min, odnosno 26 mL/min. Nakon oralne primene losartana, oko 4% unete doze se ekskretuje u urinu nepromenjeno, a oko 6% se ekskretuje u urinu kao aktivni metabolit. Farmakokinetika losartana i njegovog aktivnog metabolita je linearna sa oralnim dozama losartan-kalijuma u dozama do 200 mg.
Nakon oralne primene, koncentracije losartana i njegovog aktivnog metabolita u plazmi opadaju poliekspоnencijalno sa terminalnim poluvremenom eliminacije od oko 2 sata, odnosno 6-9 sati. Ni losartan ni njegov aktivni metabolit se ne akumuliraju značajno u plazmi pri dozi od 100 mg jednom dnevno.

Eliminaciji losartana i njegovih metabolita doprinose i bilijarna i urinarna ekskrecija. Nakon oralnog unosa ^{14}C-obeleženog losartana oko 35% radioaktivnosti se detektuje u urinu i 58% u fecesu.

Hidrohlortiazid:
Hidrohlortiazid se ne metaboliše već se brzo eliminiše putem bubrega. Kada su koncentracije u plazmi praćene tokom 24 sata zabeleženo je da se poluvreme eliminacije u plazmi kreće između 5,6 sati i 14,8 sati. Najmanje 61% oralno unete doze se eliminiše nepromenjeno u toku 24 sata.

Karakteristike kod pojedinih grupa pacijenata

Kombinacija losartana i hidrohlortiazida:
Koncentracije losartana i njegovog aktivnog metabolita u plazmi i resopcija hidrohlortiazida kod starijih pacijenata sa hipertenzijom se ne razlikuju značajno u odnosu na mlađe pacijente sa hipertenzijom.

Losartan:
Nakon oralne primene kod pacijenata sa blagom do umerenom alkoholnom cirozom jetre, koncentracije losartana i njegovog aktivnog metabolita u plazmi su bile 5 puta, odnosno 1,7 puta veće od onih kod mladih muških dobrovoljaca.
Farmakokinetičke studije su pokazale da nema razlike između vrednosti PIK losartana kod Japanaca i kod ostalih zdravih mladih ispitanika muškog pola. Međutim, vrednosti PIK metabolita karboksilne kiseline (E-3174) se izgleda razlikuju, sa oko 1,5 put većom raspoloživošću kod Japanaca. Klinički značaj ovih razlika nije poznat.
Ni losartan ni njegov aktivni metabolit se ne mogu ukloniti hemodijalizom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih ispitivanja opšte farmakologije, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala, ne ukazuju ni na kakvu posebnu opasnost za ljude.
Toksični potencijal kombinacije losartana i hidrohlortiazida je procenjen na osnovu studija o hroničnoj toksičnosti u trajanju od šest meseci na pacovima i psima nakon oralne primene, i uočene promene su uglavnom rezultat dejstva losartana. Primena kombinacije losartana i hidrohlortiazida izaziva smanjenja broja eritrocita, smanjenje koncentracije hemoglobina i hematokrita, povećanje koncentracije azota iz uree u serumu, smanjenje mišićne mase srca (bez histološkog korelata) i gastrointestinalne promene (lezije mukozne membrane, ulceracije, erozije, hemoragije).
Nije bilo dokaza o teratogenosti kod pacova i kunića kod kojih je primenjena kombinacija losartan/hidrohlortiazid. Fetalna toksičnost kod pacova, dokazana blagim porastom prekobrojnih rebara u F_1 generaciji, zapažena je u slučaju primene kombinacije kod ženki pre i za vreme gestacije. Kao što je zapaženo i u studijama samo sa losartanom, neželjeni fetalni i neonatalni efekti, uključujući renalnu toksičnost i fetalnu smrt, javljali su se i kada su gravidne ženke pacova primale kombinaciju losartan/hidrohlortiazid tokom kasne gestacije i/ili laktacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:
skrob, preželatinizovan;
celuloza, mikrokristalna;
laktoza, monohidrat;
magnezijum-stearat.

Film (obloga) tablete:
hipromeloza;
makrogol 4000;
talk;
titan-dioksid (E171);
boja *Quinoline Yellow* (E104).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (Al//PVC/PVDC) koji sadrži 14 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 2 blistera (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-04063-21-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 05.11.2009.

Datum poslednje obnove dozvole: 05.12.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2022.