

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

### **1. IME ZDRAVILA**

Hyzaar 50 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete  
Hyzaar 100 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete  
Fortzaar 100 mg/25 mg filmsko obložene tablete

### **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Hyzaar 50 mg/12,5 mg  
Ena tableta vsebuje 50 mg kalijevega losartanata in 12,5 mg hidroklorotiazida (HCTZ).

Hyzaar 100 mg/12,5 mg  
Ena tableta vsebuje 100 mg kalijevega losartanata in 12,5 mg hidroklorotiazida (HCTZ).

Fortzaar 100 mg/25 mg  
Ena tableta vsebuje 100 mg kalijevega losartanata in 25 mg hidroklorotiazida (HCTZ).

Hyzaar 50 mg/12,5 mg: ena tableta vsebuje 63,13 mg laktoze monohidrata.  
Hyzaar 100 mg/12,5 mg: ena tableta vsebuje 88,40 mg laktoze monohidrata.  
Fortzaar 100 mg/25 mg: ena tableta vsebuje 126,26 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1

### **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Filmsko obložena tableta

Hyzaar 50 mg/12,5 mg  
Rumene, ovalne filmsko obložene tablete z oznako 717 na eni strani in z razdelilno zarezo ali brez na drugi strani. Razdelilna zareza je namenjena delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

Hyzaar 100 mg/12,5 mg  
Bele, ovalne filmsko obložene tablete z oznako 745 na eni strani in brez oznake na drugi strani.

Fortzaar 100 mg/25 mg  
Svetlo rumene, ovalne filmsko obložene tablete z oznako 747 na eni strani in brez oznake na drugi strani.

### **4. KLINIČNI PODATKI**

#### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Hyzaar/Fortzaar je indicirano za zdravljenje esencialne hipertenzije pri bolnikih, pri katerih krvni tlak samo z losartanom ali samo s hidroklorotiazidom ni ustrezno nadzorovan.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Hyzaar/Fortzaar se lahko jemlje skupaj z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Tablete Hyzaar/Fortzaar je treba pogoltniti s kozarcem vode. Zdravilo Hyzaar/Fortzaar se lahko zaužije s hrano ali na tešče.

### Hipertenzija

Kombinacija losartana in hidroklorotiazida ni namenjena za začetno zdravljenje, ampak bolnikom, pri katerih krvni tlak samo z losartanom ali samo s hidroklorotiazidom ni ustrezno nadzorovan.

Priporočamo titriranje odmerkov s posameznima učinkovinama (losartanom in hidroklorotiazidom).

Če je klinično primerno, lahko pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno nadzorovan, takoj preidete z zdravljenja z eno učinkovino na zdravljenje s fiksno kombinacijo.

Običajni vzdrževalni odmerek zdravila Hyzaar/Fortzaar je ena tableta Hyzaar 50 mg/12,5 mg (losartan 50 mg/HCTZ 12,5 mg) enkrat na dan. Pri bolnikih, ki se na zdravilo Hyzaar 50 mg/12,5 mg ne odzivajo ustrezno, lahko odmerek povečate na eno tableto Fortzaar 100 mg/25 mg (losartan 100 mg/HCTZ 25 mg) enkrat na dan. Največji odmerek je ena tableta Fortzaar 100 mg/25 mg enkrat na dan. Antihipertenzivni učinek je dosežen večinoma v treh do štirih tednih po začetku zdravljenja.

Hyzaar 100 mg/12,5 mg (losartan 100 mg/HCTZ 12,5 mg) je na voljo za bolnike, ki ob zdravljenju z zdravilom Cozaar 100 mg potrebujejo dodaten nadzor krvnega tlaka.

### Uporaba pri bolnikih z okvaro ledvic in bolnikih na hemodializi

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

### Uporaba pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom

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

### Uporaba pri bolnikih z okvaro jeter

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

### Uporaba pri starejših bolnikih

Pri starejših bolnikih odmerka običajno ni treba prilagoditi.

### Uporaba pri otrocih in mladostnikih (< 18 let)

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

### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za losartan, derivate sulfonamidov (kot je hidroklorotiazid) ali katerokoli pomožno snov.
- Na zdravljenje neodzivna hipokaliemija ali hiperkalcemija.
- Huda okvara jeter, holestaza, obstrukcija žolča.
- Refraktorna hiponatriemija.
- Simptomatska hiperurikemija/protin.
- 2. in 3. trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda okvara ledvic (tj. kreatininski očistek < 30 ml/min).
- Anurija.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Losartan

##### *Angioedem*

Bolnike, ki so kdaj imeli angioedem (otekanje obraza, ustnic, žrela in/ali jezika), je treba pozorno spremljati (glejte poglavje 4.8).

##### *Hipotenzija in zmanjšan intravaskularni volumen*

Simptomatska hipotenzija, posebej po prvem odmerku, se lahko pojavi pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom in/ali zmanjšano količino natrija zaradi zdravljenja z velikimi odmerki diuretikov, diete z omejitvijo količine soli v hrani, driske ali bruhanja. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Hyzaar/Fortzaar je treba ta stanja pozdraviti (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

##### *Elektrolitska neravnovesja*

Pri bolnikih z okvaro ledvic, s sladkorno boleznijo ali brez nje, so pogosta elektrolitska neravnovesja, ki jih je potrebno urediti. Zato je treba pozorno spremljati plazemske koncentracije kalija ter kreatininski očistek, še posebej pri bolnikih s srčnim popuščanjem in kreatininskim očistkom 30-50 ml/min.

Sočasne uporabe diuretikov, ki varčujejo kalij, kalijevih dodatkov in nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ter kombinacije losartan/HCTZ ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

##### *Okvara jeter*

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

##### *Okvara ledvic*

Zaradi zaviranja sistema renin-angiotenzin-aldosteron so poročali o spremembah delovanja ledvic, vključno z ledvično odpovedjo (še posebej pri bolnikih, katerih ledvična funkcija je odvisna od sistema renin-angiotenzin-aldosteron, kot je pri bolnikih s hudo srčno insuficienco ali že obstoječim poslabšanjem delovanja ledvic).

Tako kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, so pri bolnikih z obojestranskim zoženjem ledvične arterije ali zoženjem arterije ene same delujoče ledvice poročali o zvišanju sečnine v krvi in zvišanju kreatinina v serumu. Te spremembe delovanja

ledvic so po prekinitvi zdravljenja lahko reverzibilne. Losartan je treba pri bolnikih z obojestranskim zoženjem ledvične arterije ali zoženjem arterije ene same delujoče ledvice previdno uporabljati.

#### *Presaditev ledvice*

Izkušenj pri bolnikih z nedavno presaditvijo ledvice ni.

#### *Primarni hiperaldosteronizem*

Bolniki s primarnim hiperaldosteronizmom se na zdravljenje z antihipertenzivi, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin, večinoma ne odzovejo. Zato uporabe tablet Hyzaar/Fortzaar ne priporočamo.

#### *Koronarna srčna bolezen in možganskožilna bolezen*

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

#### *Srčno popuščanje*

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

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

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

#### *Etnične razlike*

Tako kot so opazili za zaviralce angiotenzinske konvertaze, so tudi losartan in drugi antagonisti angiotenzina pri zmanjševanju krvnega tlaka pri črnih manj učinkoviti kot pri ostalih rasah, verjetno zaradi velike pojavnosti nizkih vrednosti renina v črnski populaciji hipertonikov.

#### *Nosečnost*

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II (AIIA-ji) se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z AIIA-ji nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z AIIA-ji takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

#### Hidroklorotiazid

##### *Hipotenzija ter neravnovesja elektrolitov/tekočin*

Kot pri vsakem antihipertenzivnem zdravljenju se tudi pri tem lahko pri nekaterih bolnikih pojavi simptomatska hipotenzija. Bolnike je treba nadzorovati zaradi morebitnega pojava kliničnih znakov neravnovesja tekočin ali elektrolitov, npr. zmanjšanja volumna, hiponatriemije, hipokloremične alkaloze, hipomagneziemije ali hipokaliemije, ki se lahko pojavijo med vmesno diarejo ali bruhanjem. Pri teh bolnikih je treba v primernih intervalih periodično spremljati elektrolite v serumu. V vročem vremenu se pri bolnikih z edemi lahko pojavi dilucijska hiponatriemija.

#### *Presnovni in endokrini učinki*

Zdravljenje s tiazidi lahko poslabša toleranco za glukozo. V tem primeru je lahko treba prilagoditi odmerjanje antidiabetičnega zdravila, vključno z insulinom (glejte poglavje 4.5). Med zdravljenjem s tiazidi se lahko prikaže do tedaj prikrita sladkorna bolezen.

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija v urin, kar lahko povzroči občasno in rahlo zvišanje kalcija v serumu. Znatna hiperkalcemija je lahko pokazatelj skritega hiperparatiroidizma. Jemanje tiazidov je treba prekiniti pred izvedbo testov paratiroidne funkcije.

Diuretično zdravljenje s tiazidi lahko povzroči dvig koncentracije holesterola in trigliceridov. Zdravljenje s tiazidi lahko pri nekaterih bolnikih povzroči hiperurikemijo in/ali protin. Losartan znižuje koncentracijo sečne kisline v krvi, zato v kombinaciji s hidroklorotiazidom ublaži hiperurikemijo, ki jo povzroči diuretik.

#### *Okvara jeter*

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

#### *Drugo*

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

#### *Pomožna snov*

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze tega zdravila ne smejo jemati.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Losartan

Poročali so, da rifampicin in flukonazol zmanjšata količino aktivnega presnovka. Klinični pomen teh interakcij ni bil ovrednoten.

Kot pri drugih zdravilih, ki zavirajo angiotenzin II ali njegove učinke, lahko sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo kalij (npr. spironolaktone, triamterena, amilorida), dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, povzroči zvišanje vrednosti kalija v serumu. Sočasna uporaba ni priporočljiva.

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

Če se antagonisti angiotenzina II uporabljajo sočasno z nesteroidnimi antirevmatiki (NSAR) (tj. selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino v protivnetnih odmerkih) in neselektivnimi NSAR-i se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II ali diuretikov in NSAR-ov lahko poveča tveganje za poslabšanje ledvične funkcije, vključno z akutno ledvično odpovedjo, ter poveča količino kalija v serumu, še posebej pri bolnikih z že obstoječim slabim delovanjem ledvic. Kombinacijo je treba uporabljati previdno, še posebej pri

starejših. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani. Razmisliti je treba o kontroli delovanja ledvic takoj po začetku zdravljenja in občasno tekom zdravljenja.

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

Dvojno zaviranje (npr. z dodatkom zaviralca ACE k antagonistu receptorjev za angiotenzin II) se lahko uporabi le pri individualno določenih bolnikih, s skrbnim spremljanjem ledvične funkcije. Nekatere študije so pokazale, da je pri bolnikih z dokazano aterosklerotično boleznijo, srčnim popuščanjem ali s sladkorno boleznijo z okvaro tarčnih organov dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron povezano z večjo pojavnostjo hipotenzije, sinkope, hiperkaliemije in sprememb v ledvični funkciji (vključno z akutno ledvično odpovedjo) v primerjavi z uporabo posameznega zdravila, ki deluje na sistem renin-angiotenzin-aldosteron.

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

#### Hidroklorotiazid

Pri sočasni uporabi lahko na tiazidne diuretike vplivajo naslednja zdravila:

*Alkohol, barbiturati, narkotiki ali antidepresivi*  
Okrepijo lahko ortostatsko hipotenzijo.

*Antidiabetična zdravila (peroralna zdravila in insulin)*  
Zdravljenje s tiazidi lahko vpliva na toleranco za glukozo. Lahko je potrebna prilagoditev odmerka antidiabetičnega zdravila. Metformin je treba uporabljati previdno zaradi tveganja za laktacidozo, ki jo povzroči možna ledvična odpoved, povezana s hidroklorotiazidom.

*Druga antihipertenzivna zdravila*  
Aditivni učinki.

*Holestiraminske in kolestipolne smole*  
Absorpcija hidroklorotiazida je motena v prisotnosti smol, ki so anionski izmenjevalci. Holestiraminske in kolestipolne smole v enkratnem odmerku vežejo hidroklorotiazid in zmanjšajo njegovo absorpcijo iz prebavnega trakta, in sicer holestiraminske smole za do 85 %, kolestipolne pa za do 43 %.

*Kortikosteroidi, ACTH*  
Potencirajo pomanjkanje elektrolitov, še posebej hipokaliemijo.

*Presorni amini (npr. adrenalin)*  
Možna je zmanjšana odzivnost na presorne amine, vendar ne toliko, da bi to oviralo njihovo uporabo.

*Nedepolarizirajoči relaksanti skeletnih mišic (npr. tubokurarin)*  
Možna je povečana odzivnost na mišični relaksant.

### *Litij*

Diuretiki zmanjšajo ledvični očistek litija in s tem zelo povečajo tveganje za toksičnost litija. Sočasne uporabe zato ne priporočamo.

### *Zdravila za zdravljenje protina (probenecid, sulfinpirazon in alopurinol)*

Morda je treba prilagoditi odmerjanje urikozuričnih zdravil, ker hidroklorotiazid lahko poveča količino sečne kisline v serumu. Morda je treba povečati odmerke probenecida ali sulfinpirazona. Sočasna uporaba tiazida lahko poveča pojavnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

### *Antiholinergiki (npr. atropin, biperiden)*

Povečanje biološke uporabnosti tiazidnih diuretikov zaradi zmanjšane motilitete prebavil in hitrosti praznjenja želodca.

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

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

### *Salicilati*

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

### *Metildopa*

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

### *Ciklosporin*

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

### *Glikozidi digitalisa*

S tiazidi povzročena hipokaliemija ali hipomagneziemija lahko vzpodbudi nastanek z digitalisom povzročenih srčnih aritmij.

### *Zdravila, na katera vplivajo spremenjene vrednosti kalija v serumu*

Periodično spremljanje vrednosti kalija v serumu in EKG priporočamo, kadar se losartan/HCTZ uporablja z zdravili, na katera vplivajo spremembe količine kalija v serumu (npr. glikozidi digitalisa in antiaritmiki), in z naslednjimi zdravili, ki povzročajo *torsades de pointes* (ventrikularno tahikardijo) (vključno z nekaterimi antiaritmiki), katere glavni povzročitelj je hipokaliemija:

- antiaritmiki razreda Ia (npr. kinidin, hidrokinidin, disopiramid)
- antiaritmiki razreda III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- nekateri antipsihotiki (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- drugi (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vinkamin i.v.)

### *Kalcijeve soli*

Tiazidni diuretiki lahko povečajo količino kalcija v serumu zaradi njegovega zmanjšanega izločanja. Če morate predpisati dodatke kalcija, morate spremljati količino kalcija v serumu ter ustrezno prilagoditi odmerek kalcija.

#### *Vpliv na laboratorijske teste*

Zaradi svojih učinkov na presnovo kalcija lahko tiazidi vplivajo na izvid testov paratiroidne funkcije (glejte poglavje 4.4).

#### *Karbamazepin*

Tveganje za simptomatsko hiponatriemijo. Potrebno je spremljanje kliničnih in bioloških parametrov.

#### *Jodirano kontrastno sredstvo*

V primeru z diuretikom povzročene dehidracije obstaja povečano tveganje za akutno ledvično odpoved, še posebej pri velikih odmerkih jodovega pripravka.

Bolnike je treba pred uporabo jodovega kontrastnega sredstva rehidrirati.

#### *Amfotericin B (parenteralni), kortikosteroidi, ACTH, stimulirajoča odvajala ali glicirizin (nahaja se v golostebelnem sladkem korenu)*

Hidroklorotiazid lahko poslabša neravnovesje elektrolitov, še posebej hipokaliemijo.

## **4.6 Nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Uporaba AIIA-jev v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba AIIA-jev je kontraindicirana v 2. in 3. trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II (AIIA-jev), lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z AIIA-jem nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z AIIA-ji takoj prekiniti, in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost AIIA-jem v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnija, zapoznena zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

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

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

Izkušenj s hidroklorotiazidom med nosečnostjo, še posebej v prvem trimesečju, je malo. Študije na živalih ne zadostujejo.

Hidroklorotiazid prehaja skozi posteljico. Glede na farmakološki mehanizem delovanja lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju ogrozi fetoplacentarno perfuzijo in pri plodu ali novorojenčku povzroči nastanek zlatenice, motnje ravnovesja elektrolitov in trombocitopenijo.

Hidroklorotiazid se ne sme uporabljati za zdravljenje edemov v nosečnosti, nosečniške hipertenzije ali preeklampsije zaradi nevarnosti za zmanjšanje volumna plazme in placentne hipoperfuzije brez koristnega učinka na potek bolezni.

Hidroklorotiazid se ne sme uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah razen v redkih primerih, kjer ne moremo uporabiti drugega alternativnega zdravljenja.

#### Dojenje

Podatkov glede uporabe zdravila Hyzaar/Fortzaar med dojenjem ni na voljo, zato njegove uporabe ne priporočamo. Prednost je treba dati alternativnemu zdravljenju z bolj uveljavljenim varnostnim profilom med dojenjem, predvsem pri dojenju novorojenca ali nedonošenca.

Hidroklorotiazid se v majhnih količinah izloča v materino mleko. Tiazidi v velikih odmerkih, ki povzročajo diurezo, lahko zavirajo nastajanje mleka. Uporabe zdravila Hyzaar/Fortzaar med dojenjem ne priporočamo. Če se zdravilo Hyzaar/Fortzaar uporablja med dojenjem, je treba uporabiti najmanjši možni odmerek.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Vendar pa je pri vožnji ali upravljanju s stroji treba upoštevati, da se pri antihipertenzivnem zdravljenju občasno lahko pojavi omotica ali dremavost, še posebej na začetku zdravljenja ali pri povečanju odmerka.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Spodaj naštetih neželenih učinkov so razvrščeni glede na organski sistem in pogostnost v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti:	≥ 1/10
pogosti:	≥ 1/100, < 1/10
občasni:	≥ 1/1.000, < 1/100
redki:	≥ 1/10.000, < 1/1.000
zelo redki:	≤ 1/10.000
neznana:	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

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

V kontroliranih kliničnih preizkušanjih esencialne hipertenzije je bila omotica edini neželeni učinek, o katerem so poročali kot o z zdravilom povezanem neželenem učinku, ki se je pojavil pri 1 % ali več bolnikov, zdravljenih z losartanom in hidroklorotiazidom, in pogosteje kot pri placebo.

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

<b>Organski sistem</b>	<b>Neželeni učinek</b>	<b>Pogostnost</b>
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatitis	redki
Preiskave	hiperkaliemija, zvišanje ALT	redki

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri eni od učinkovin in so lahko možni neželeni učinki kombinacije kalijev losartanat/hidroklorotiazid, so:

Losartan:

V kliničnih študijah in v obdobju trženja so za losartan poročali o naslednjih neželenih učinkih:

<b>Organski sistem</b>	<b>Neželeni učinek</b>	<b>Pogostnost</b>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija, Henoch-Schönleinova purpura, ekhimoza, hemoliza	občasni
	trombocitopenija	neznana
Srčne bolezni	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sternalgija, angina pectoris, AV blok II. stopnje, cerebrovaskularni dogodek, miokardni infarkt, palpitanje, aritmije (atrijska fibrilacija, sinusna bradikardija, tahikardija, ventrikularna tahikardija, fibrilacija ventriklov)	občasni
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vertoglavica, tinitus	občasni
Očesne bolezni	zamegljen vid, pekoč občutek/občutek zbadanja v očesu, konjunktivitis, zmanjšana ostrina vida	občasni
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, navzea, diareja, dispepsija	pogosti
	konstipacija, zobobol, suha usta, flatulenca, gastritis, bruhanje, obstipacija	občasni
	pankreatitis	neznana
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, utrujenost, bolečina v prsnem košu	pogosti
	edem obraza, edem, zvišana telesna temperatura	občasni
	gripi podobni simptomi, splošno slabo počutje	neznana
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	nenormalno delovanje jeter	neznana
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost: anafilaktične reakcije, angioedem vključno z otekanjem grla in glotisa, zaradi česar se zožijo dihalne poti, in/ali otekanjem obraza, ustnic, žrela in/ali jezika; pri nekaterih od teh bolnikov so v preteklosti poročali o angioedemu v povezavi z jemanjem drugih zdravil, vključno z zaviralci ACE	redki
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija, protin	občasni

<b>Organski sistem</b>	<b>Neželeni učinek</b>	<b>Pogostnost</b>
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični krči, bolečina v hrbtu, bolečina v nogi, mialgija	pogosti
	bolečina v roki, otekanje sklepov, bolečina v kolenu, mišično-skeletne bolečine, bolečina v rami, okornost, artralgiya, artritis, bolečina v kolku, fibromialgija, šibkost mišic	občasni
	rabdomioliza	neznana
Bolezni živčevja	glavobol, omotica	pogosti
	nervoznost, parestezija, periferna nevropatija, tremor, migrena, sinkopa	občasni
Psihiatrične motnje	nespečnost	pogosti
	anksioznost, anksiozne motnje, panične motnje, zmedenost, depresija, nenormalne sanje, motnje spanja, zaspanost, motnje spomina	občasni
Bolezni sečil	ledvična okvara, ledvična odpoved	pogosti
	nokturija, pogosto uriniranje, okužba urinarnega trakta	občasni
Motnje reprodukcije in dojk	zmanjšan libido, erektilna disfunkcija/impotenca	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj, okužba zgornjih dihal, zamašen nos, sinuzitis, težave s sinusi	pogosti
	nelagodje v žrelu, faringitis, laringitis, dispneja, bronhitis, epistaksa, rinitis, respiratorna kongestija	občasni
Bolezni kože in podkožja	alopecija, dermatitis, suha koža, eritem, zardevanje, fotosenzitivnost, srbenje, izpuščaji, urtikarija, znojenje	občasni
Žilne bolezni	vaskulitis	občasni
Preiskave	hiperkaliemija, blago znižan hematokrit in hemoglobin, hipoglikemija	pogosti
	blago zvišanje sečnine in kreatinina v serumu	občasni
	zvišanje jetrnih encimov in bilirubina	zelo redki
	hiponatriemija	neznana

#### Hidroklorotiazid

<b>Organski sistem</b>	<b>Neželeni učinek</b>	<b>Pogostnost</b>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitična anemija, levkopenija, purpura, trombocitopenija	občasni
Bolezni imunskega sistema	anafilaktična reakcija	redki
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija, hiperglikemija, hiperurikemija, hipokaliemija, hiponatriemija	občasni
Psihiatrične motnje	nespečnost	občasni

<b>Organski sistem</b>	<b>Neželeni učinek</b>	<b>Pogostnost</b>
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti
Očesne bolezni	prehodno zamegljen vid, ksantopsija	občasni
Žilne bolezni	nekrotizirajoči angiitis (vaskulitis, kožni vaskulitis)	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dihalna stiska vključno s pljučnico in pljučnim edemom	občasni
Bolezni prebavil	vnetje žleze slinavke, krči, draženje želodca, navzea, bruhanje, diareja, konstipacija	občasni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zlatenica (intrahepatična holestaza), pankreatitis	občasni
Bolezni kože in podkožja	fotosenzitivnost, urtikarija, toksična epidermalna nekroliza	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični krči	občasni
Bolezni sečil	glikozurija, intersticijski nefritis, motnje delovanja ledvic, ledvična odpoved	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zvišana telesna temperatura, omotica	občasni

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

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

##### Losartan

Podatkov o prevelikem odmerjanju pri ljudeh je malo. Najverjetnejši simptomi bi bili hipotenzija in takihardija; bradikardija se lahko pojavi zaradi parasimpatične (vagalne) stimulacije. Če bi se pojavila simptomatska hipotenzija, je potrebno podporno zdravljenje.

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

##### Hidroklorotiazid

Najpogostejši znaki in simptomi, ki so jih opazili, so tisti, ki jih povzročata zmanjšana količina elektrolitov (hipokaliemija, hipokloremija, hiponatriemija) in dehidracija zaradi močne diureze. Če je bolnik vzel tudi digitalis, lahko hipokaliemija izzove srčne aritmije.

Količine hidroklorotizida, ki se odstrani s hemodializo, niso ugotovili.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II in diuretiki, oznaka ATC: C09DA01

#### Losartan – hidroklorotiazid

Učinkovini zdravila Hyzaar/Fortzaar imata aditivni učinek na zniževanje krvnega tlaka, saj ga v kombinaciji znižata bolj kot vsaka učinkovina posebej. Domnevajo, da je ta učinek posledica komplementarnega delovanja obeh učinkovin. Rezultat diuretičnega delovanja hidroklorotiazida je povečanje plazemske reninske aktivnosti in sekrecije aldosterona, znižanje koncentracije kalija v serumu in povečanje koncentracije angiotenzina II. Losartan zavira vse fiziološko pomembne učinke angiotenzina II in preko inhibicije aldosterona lahko zmanjša izgubo kalija, ki jo povzroči diuretik.

Losartan ima blag in prehoden urikozurični učinek. Hidroklorotiazid povzroča zmerno zvečanje koncentracije sečne kisline. Tako kombinacija losartana in hidroklorotiazida teži k zniževanju z diuretikom povzročene hiperurikemije.

Antihipertenzivni učinek zdravila Hyzaar/Fortzaar se vzdržuje 24 ur. V kliničnih študijah, ki so trajale vsaj eno leto, se je med rednim zdravljenjem antihipertenzivni učinek vzdrževal. Zdravljenje z zdravilom Hyzaar/Fortzaar ni imelo klinično pomembnega vpliva na srčno frekvenco kljub pomembnemu znižanju krvnega tlaka. V kliničnih preizkušanjih se je po 12-tedenskem zdravljenju z losartanom 50 mg/hidroklorotiazidom 12,5 mg diastolični krvni tlak, izmerjen sede tik pred naslednjim odmerkom, znižal za povprečno 13,2 mmHg.

Zdravilo Hyzaar/Fortzaar je učinkovito za znižanje krvnega tlaka pri moških in ženskah, pri črncih in ostalih rasah, pri mlajših (< 65 let) in starejših (≥ 65 let) bolnikih ter za vse stopnje hipertenzije.

#### Losartan

Losartan je sintetičen peroralni antagonist angiotenzina II (tipa AT<sub>1</sub>). Angiotenzin II, močan vazokonstriktor, je primarni aktivni hormon sistema renin/angiotenzin in pomemben faktor v patofiziologiji hipertenzije. Angiotenzin II se veže na AT<sub>1</sub> receptorje, ki se nahajajo v številnih tkivih (npr. gladkih mišicah krvnih žil, nadledvični žlezi, ledvicah in srcu), in sproži več pomembnih bioloških učinkov, vključno z vazokonstrikcijo in sproščanjem aldosterona. Angiotenzin II pospešuje tudi proliferacijo celic gladkih mišic.

Losartan selektivno blokira AT<sub>1</sub> receptor. *In vitro* in *in vivo* losartan in njegov farmakološko aktivni karboksikislinski presnovek E-3174 blokirata vse fiziološko pomembne učinke angiotenzina II, ne glede na njegov izvor ali sintezno pot.

Losartan nima agonističnega učinka niti ne zavira drugih hormonskih receptorjev ali ionskih kanalov, pomembnih za srčno-žilno regulacijo. Nadalje, losartan ne zavira ACE (kininaze II), encima, ki razgrajuje bradikinin. Posledično ne potencira z bradikininom povezanih neželenih učinkov.

Med dajanjem losartana odsotnost negativne povratne zveze angiotenzina II na izločanje renina povzroči povečano aktivnost renina v plazmi. Povečana aktivnost renina v plazmi povzroči zvečanje koncentracije angiotenzina II v plazmi. Kljub tem povečanjem pa se ohranjata antihipertenzivna aktivnost in zmanjševanje koncentracije aldosterona v plazmi, kar kaže na

učinkovito blokado receptorjev za angiotenzin II. Po prekinitvi zdravljenja z losartanom so aktivnost renina v plazmi in vrednosti angiotenzina II v 3 dneh padle na začetne vrednosti.

Oba, losartan in njegov osnovni aktivni presnovek, imata precej večjo afiniteto za AT<sub>1</sub> receptor kot za AT<sub>2</sub> receptor. Aktivni presnovek je 10- do 40-krat bolj aktiven kot losartan (v isti količini).

V študiji, zasnovani posebej za oceno pojavnosti kašlja pri bolnikih, zdravljenih z losartanom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z zaviralci ACE, je bila pojavnost kašlja pri bolnikih, ki so prejeli losartan ali hidroklorotiazid podobna in pomembno manjša kot pri bolnikih, zdravljenih z zaviralcem ACE. Poleg tega je skupna analiza 16 dvojno slepih kliničnih preizkušanj s 4.131 bolniki pokazala, da je bila pojavnost kašlja iz spontanih poročil pri bolnikih, zdravljenih z losartanom, podobna (3,1 %) kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (2,6 %) ali hidroklorotiazid (4,1 %), medtem ko je bila pojavnost pri zaviralcih ACE 8,8 %.

Pri hipertonicih, ki nimajo sladkorne bolezni, imajo pa proteinurijo, dajanje kalijevega losartanata pomembno zmanjša proteinurijo, frakcijsko izločanje albumina in IgG. Losartan ne spremeni hitrosti glomerularne filtracije, zniža pa frakcijo filtracije. Na splošno losartan zmanjša koncentracijo sečne kisline v serumu (običajno < 0,4 mg/dl). Ta učinek je bil pri kronični terapiji trajen.

Losartan nima učinka na avtonomne reflekse in nima trajnega učinka na količino noradrenalina v plazmi.

Pri bolnikih s popuščanjem levega ventrikla so 25 mg in 50 mg odmerki losartana povzročili pozitivne hemodinamske in nevrohormonske učinke, za katere so bili značilni povečan srčni indeks in zmanjšanje pljučnega kapilarnega zagozditvenega tlaka, systemskega vaskularnega upora, povprečnega systemskega arterijskega tlaka in srčne frekvence ter zmanjšanje ravni cirkulirajočega aldosterona oz. noradrenalina. Pojav hipotenzije je bil pri teh bolnikih s srčnim popuščanjem odvisen od odmerka.

### Študije hipertenzije

V kontroliranih kliničnih študijah je losartan v odmerkih enkrat na dan pri bolnikih z blago do zmerno esencialno hipertenzijo statistično pomembno znižal sistolični in diastolični krvni tlak. Meritve krvnega tlaka 24 ur po odmerku so v primerjavi z meritvami 5 - 6 ur po odmerku pokazale 24-urno znižanje krvnega tlaka; ohranjen je bil naravni vsakodnevni ritem. Znižanje krvnega tlaka ob koncu odmernega intervala je znašalo približno 70-80 % učinka, ki so ga opazili 5-6 ur po odmerku.

Prekinitve jemanja losartana pri bolnikih s hipertenzijo ni povzročila nenadnega povratnega dviga krvnega tlaka. Kljub znatnemu znižanju krvnega tlaka losartan ni imel nobenega klinično pomembnega vpliva na frekvenco srca.

Losartan je enako učinkovit pri zdravljenju bolnikov s hipertenzijo moškega in ženskega spola, tako mlajših (mlajših od 65 let) kot starejših.

### Študija LIFE

Študija LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*; Zdravljenje z losartanom za zmanjšanje končnih opazovanih dogodkov pri bolnikih s hipertenzijo) je bila randomizirana, trojno slepa študija s primerjalnim zdravilom. Vključevala je 9.193 hipertenzivnih

bolnikov, starih od 55 do 80 let, z EKG-jem potrjeno hipertrofijo levega prekata. Bolnike so randomizirali tako, da so enkrat na dan dobivali 50 mg losartana ali 50 mg atenolola. Če ciljnega krvnega tlaka (< 140/90 mmHg) niso dosegli, so najprej dodali hidroklorotiazid (12,5 mg), potem pa so, če je bilo potrebno, povečali odmerek losartana ali atenolola na 100 mg enkrat na dan. Za doseg ciljnega krvnega tlaka so, če je bilo potrebno, dodali še druge antihipertenzive, razen zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzina II ali beta zaviralcev.

Spremljanje je povprečno trajalo 4,8 let.

Primarni opazovani dogodek sta predstavljali srčno-žilna obolevnost in smrtnost, merjeni z zmanjšanjem kombinirane pojavnosti smrti zaradi srčno-žilnih zapletov, možganske kapi in miokardnega infarkta. Krvni tlak se je pomembno znižal v obeh skupinah na podobno raven. Zdravljenje z losartanom je v primerjavi z atenololom tveganje za primarni sestavljeni opazovani dogodek zmanjšalo za 13,0 % ( $p = 0,021$ ; 95-odstotni interval zaupanja 0,77-0,98). To so prisodili predvsem zmanjšanju pojavnosti možganske kapi. Zdravljenje z losartanom je v primerjavi z atenololom zmanjšalo tveganje za možgansko kap za 25 % ( $p=0,001$ ; 95-odstotni interval zaupanja 0,63-0,89). Deleži smrti zaradi srčno-žilnih vzrokov in miokardnega infarkta med obema skupinama niso bili pomembno različni.

### Hidroklorotiazid

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

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

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

#### *Losartan*

Po peroralnem zaužitju se losartan dobro absorbira in je podvržen presnovi prvega prehoda, kjer nastajajo aktivni karboksikislinski presnovek in ostali neaktivni presnovki. Sistemska biološka uporabnost losartana je približno 33 %. Povprečne najvišje koncentracije losartana in njegovega aktivnega presnovka so dosežene po 1 oz. 3-4 urah. Zaužitje zdravila med standardiziranim obrokom ni imelo nobenega klinično pomembnega vpliva na plazemski koncentracijski profil losartana.

## Porazdelitev

### *Losartan*

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

### *Hidroklorotiazid*

Hidroklorotiazid prehaja placento, vendar ne prehaja krvno-možganske bariere. Izloča se v materinem mleku.

## Presnova

### *Losartan*

Približno 14 % intravensko ali peroralno danega odmerka losartana se pretvori v njegov aktivni presnovek. Radioaktivnost plazme po peroralni in intravenski aplikaciji s  $^{14}\text{C}$  označenega kalijevega losartanata pripisujemo predvsem losartanu in njegovemu aktivnemu presnovku. Minimalno pretvorbo losartana v njegov aktivni presnovek so opazili pri približno enem odstotku posameznikov v študijah.

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

## Izločanje

### *Losartan*

Plazemski očistek losartana je približno 600 ml/min, njegovega aktivnega presnovka pa 50 ml/min. Renalni očistek losartana je 74 ml/min, njegovega aktivnega presnovka pa 26 ml/min. Po peroralnem odmerku losartana se približno 4 % zaužitega odmerka izloči v urin nespremenjenega, približno 6 % zaužitega odmerka pa v obliki aktivnega presnovka. Farmakokinetiki losartana in njegovega aktivnega presnovka sta linearni za peroralne odmerke kalijevega losartanata do 200 mg.

Po peroralnem zaužitju plazemske koncentracije losartana in njegovega aktivnega presnovka padajo poliekspONENTNO, pri čemer je končni razpolovni čas losartana približno 2 uri, njegovega aktivnega presnovka pa 6-9 ur. Pri enkrat dnevnem odmerjanju 100 mg se niti losartan niti njegov aktivni presnovek v plazmi ne kopičita pomembno.

K izločanju losartana in njegovih presnovkov prispevata tako izločanje z žolčem kot izločanje skozi ledvice. Po peroralnem odmerku s  $^{14}\text{C}$  označenega losartana pri človeku najdemo približno 35 % radioaktivnosti v urinu, 58 % pa v blatu.

### *Hidroklorotiazid*

Hidroklorotiazid se ne presnavlja, ampak se hitro izloči skozi ledvice. Po najmanj 24-urnem spremljanju plazemske koncentracije so opazili spremenljiv plazemski razpolovni čas od 5,6 do 14,8 ur. Vsaj 61 % peroralnega odmerka se izloči nespremenjenega v 24 urah.

## Značilnosti bolnikov

### *Losartan-hidroklorotiazid*

Plazemske koncentracije losartana in njegovega aktivnega presnovka ter absorpcija hidroklorotiazida pri starejših hipertoničnih niso bile pomembno drugačne od tistih pri mladih hipertoničnih.

#### *Losartan*

Pri bolnikih z blago do zmerno alkoholno jetrno cirozo so bile plazemske koncentracije losartana oz. njegovega aktivnega presnovka po peroralni aplikaciji 5- oz. 1,7-krat večje od tistih pri mladih moških prostovoljcih.

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

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

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij splošne farmakologije, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Toksični potencial kombinacije losartan/HCTZ so ovrednotili v študijah kronične toksičnosti, ki so trajale do šest mesecev, pri podganah in psih, ki so jim kombinacijo dajali peroralno. Spremembe, ki so jih opazili v teh študijah s kombinacijo, so bile večinoma zaradi losartana. Uporaba kombinacije losartan/HCTZ je povzročila zmanjšanje eritrocitnih indeksov (števila eritrocitov, hemoglobina, hematokrita) in povečanje količine N-sečnine v serumu, zmanjšanje teže srca (brez histološke povezave) in spremembe v prebavilih (lezije, ulkusi, erozije in krvavitve mukozne membrane). Pri podganah ali kuncih, ki so prejeli kombinacijo losartan/HCTZ, niso odkrili teratogenosti. Pri podganah so škodljive učinke na plod, ki so se pokazali z rahlim povečanjem pojavnosti odvečnih reber v generaciji F<sub>1</sub>, opazili, če so samice zdravili pred in med brejostjo. Kot so opazili v študijah s samim losartanom, so se neželeni fetalni in neonatalni učinki, ki so vključevali neželene učinke na ledvice in smrt ploda, pojavili, če so breje podgane prejemale kombinacijo losartan/HCTZ med visoko brejostjo in/ali dojenjem.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Hyzaar 50 mg/12,5 mg, Hyzaar 100 mg/12,5 mg in Fortzaar 100 mg/25 mg:  
mikrokristalna celuloza (E460),  
laktoza monohidrat,  
predgelirani koruzni škrob,  
magnezijev stearat (E572),  
hidroksipropilceluloza (E463),  
hipromeloza (E464).

Hyzaar 50 mg/12,5 mg vsebuje 4,24 mg (0,108 mEq) kalija.  
Hyzaar 100 mg/12,5 mg vsebuje 8,48 mg (0,216 mEq) kalija.  
Fortzaar 100 mg/25 mg vsebuje 8,48 mg (0,216 mEq) kalija.

Hyzaar 50 mg/12,5 mg in Fortzaar 100 mg/25 mg vsebujeta tudi titanov dioksid (E171), kinolinsko rumeno (E104) in karnauba vosek (E903).

Hyzaar 100 mg/12,5 mg vsebuje tudi: titanov dioksid (E171) in karnauba vosek (E903).

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Pretisni omoti

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

HDPE platenke

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalnem vsebniku za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Platenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Hyzaar 50 mg/12,5 mg - PVC/PE/PVDC pretisni omoti s prevleko iz aluminijaste folije v škatlah po 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 ali 280 tablet in enoodmerna pakiranja po 28, 56 in 98 tablet za bolnišnično uporabo. HDPE platenke po 100 tablet.

Hyzaar 100 mg/12,5 mg - PVC/PE/PVDC pretisni omoti s prevleko iz aluminijaste folije v škatlah po 14, 15, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 tablet. HDPE platenke z belim polipropilenskim navojnim zamaškom (z zaščito do prvega odpiranja) po 100 tablet.

Fortzaar 100 mg/25 mg - PVC/PE/PVDC pretisni omoti s prevleko iz aluminijaste folije v škatlah po 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ali 280 tablet in enoodmerna pakiranja po 28, 56 in 98 tablet za bolnišnično uporabo. HDPE platenke po 100 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Šmartinska cesta 140  
1000 Ljubljana  
Slovenija

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Hyzaar 50 mg/12,5 mg: 5363-I-1190/10  
Hyzaar 100 mg/12,5 mg: 5363-I-1191/10  
Fortzaar 100 mg/25 mg: 5363-I-1192/10

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

Datum pridobitve dovoljenja za promet:

Hyzaar 50 mg/12,5 mg: 30.05.1997

Hyzaar 100 mg/12,5 mg: 03.11.2005

Fortzaar 100 mg/25 mg: 31.01.2001

Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 03.05.2010

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

22.12.2011