

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

PËRMBLEDHJE E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I BARIT

Lorista[®] H 50 mg/12,5 mg film tableta të mbështjellura
Lorista[®] H 100 mg/12,5 mg film tableta të mbështjellura

2. PËRBËRJA KUALITATIVE DHE KUANTITATIVE

Lorista H 50 mg/12,5 mg film tableta të mbështjellura

1 film tabletë e mbështjellur përmban 50 mg kalium losartani dhe 12,5 mg hidroklorotiazid.

Lorista H 100 mg/12,5 mg film tableta të mbështjellura

1 film tabletë e mbështjellur përmban 100 mg kalium losartani dhe 12,5 mg hidroklorotiazid.

Substanca ndihmëse me efekt të njohur: Monohidrat laktoze.

Secila tabletë përmban:

	Lorista H 50 mg/12,5 mg	Lorista H 100 mg/12,5 mg
Laktozë	59,98 mg	83,98 mg

Për listën e plotë të substancave ndihmëse, shih seksionin 6.1.

3. FORMA FARMACEUTIKE

Film tableta të mbështjellura

Lorista H 50 mg/12,5 mg: e verdhë, ovale, tableta pak bikonvekse të shënuara në njërin anë.

Linja e ndarjes nuk është e destinuar për ndarje të tabletës.

Lorista H 100 mg/12,5 mg: e bardhë, ovale, tableta pak bikonvekse.

4. KARAKTERISTIKAT KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Lorista H 50 mg/12,5 mg dhe Lorista H 100 mg/12,5 mg janë të indikuara për terapinë e hipertensionit esencial tek pacientët tek të cilët tensioni i gjakut nuk mund të kontrollohet mjaft mire vetëm me losartan ose vetëm me hidroklorotiazid.

4.2 Dozimi dhe mënyra e përdorimit

Hipertensioni

Kombinimi i losartanit dhe hidroklorotiazidit (HCTZ) nuk përdoret si terapi fillestare, por te pacientët tek të cilët tensioni i gjakut nuk mund të kontrollohet në mënyrë adekuate vetëm me losartan ose vetëm me hidroklorotiazid.

Rekomandohet titrimi i dozës me komponentat individuale, (losartan dhe hidroklorotiazid).

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Kur të jetë klinikisht e arsyeshme, mund të shqyrtohet përdorimi direkt me monoterapi në kombinimin fiksë tek pacientët tek të cilët tensioni i gjakut nuk mund të kontrollohet në mënyrë adekuate.

Doza e zakonshme e mbajtjes është një tabletë Lorista H prej 50 mg/12,5 mg, (losartan 50 mg/hidroklorotiazid 12,5 mg), një herë në ditë. Te pacientët tek të cilët nuk ka përgjigje adekuate në Lorista H 50 mg/12,5 mg, dozimi mund të rritet në dy tableta Lorista H 50 mg/12,5 mg (losartan 50 mg/ HCTZ 12,5 mg) një herë në ditë. Doza maksimale është dy tableta Lorista H 50 mg/12,5 mg një herë në ditë. Në përgjithësi, veprimi antihipertensiv arrihet në afatin prej tri deri katër javë pas fillimit të terapisë.

Lorista H 100 mg/12,5 mg (losartan 100 mg/HCTZ 12,5 mg) është në dispozicion për ata pacient të trajtuar me 100 mg Lorista të cilët kërkojnë kontroll shtesë të presionit të gjakut.

Përdorimi tek pacientët me dëmtim të veshkave dhe pacientët në hemodializë

Nuk nevojitet përshtatja fillestare e dozës tek pacientët me dëmtim të matur të veshkëve, (d.m.th. të klirens kreatininës 30–50 ml/min). Tabletat e losartanit dhe hidroklorotiazidit nuk iu rekomandohen pacientëve në hemodializë. Tabletat e losartanit/hidroklorotiazidit nuk guxojnë të përdoren tek pacientët me dëmtim serioz të funksionit të veshkave, (d.m.th. të klirens kreatininës <30 ml/min), (shih seksionin 4.3).

Përdorimi tek pacientët me vëllim të zvogëluar intravaskular

Humbja e vëllimit dhe/ose natriumit duhet korrigjuar para përdorimit të së losartanit/hidroklorotiazidit.

Përdorimi tek pacientët me dëmtim të mëlçisë

Losartan/hidroklorotiazid është i kundërlindikuar tek pacientët me dëmtim serioz të mëlçisë, (shih seksionin 4.3).

Përdorimi tek personat e moshuar

Zakonisht nuk është e domosdoshme përshtatja e dozës tek personat e moshuar.

Përdorimi i barit tek fëmijët dhe adoleshentët (<18 vjet)

Nuk ekzistojnë përvoja për përdorimin tek fëmijët dhe adoleshentët. Prandaj, losartan/hidroklortiazid nuk duhet përdorur tek fëmijët dhe adoleshentët.

Mënyra e përdorimit

Lorista H 50 mg/12,5 mg Lorista H 100 mg/12,5 mg ose mund të përdoret së bashku me barnat tjera antihipertensive (shih seksionet 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Tableta duhet të gjëllitet me ujë.

Bari mund të merret me ose pa ushqim.

4.3 Kundërlindikacionet

- Ndjeshmëria në losartan, derivate të sulfonamidit, (siç është hidroklorotiazidi) ose në cilën do substancë ndihmëse të theksuar në seksionin 6.1.
- Hipokalemia ose hiperkalcemia rezistente në terapi.
- Dëmtimi serioz i mëlçisë; holestaza dhe çrregullimet e opstruksionit biliar.
- Hiponatremia refraktore.
- Hiperurikemia/simptomatike e gihtit.
- Tremujori i dytë dhe i tretë i shtatzënisë (shih pikat 4.4 i 4.6).
- Insuficienca serioze renale (klirensi i kreatininës <30 ml/min).
- Anuria.

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

- Përdorimi shoqërues i Loristës H 50 mg/12,5 mg dhe Lorista H 100 mg/12,5 mg me produktet të cilët përmbajnë aliskiren tek pacientët me diabet mellitus ose dëmtimin e mëlçisë (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (shih seksionet 4.5 dhe 5.1).

4.4 Paralajmërimet e posaçme dhe masat e kujdesit gjatë përdorimit të barit

Losartan

Angioedemi

Pacientët me angioedem në anamnezë (ënjtja e fytyrës, buzëve, fytyt dhe/ose gjuhës), duhet të përcillen me kujdes (shih seksionin 4.8).

Hipotensioni dhe rënia intravaskulare e vëllimit

Mund të vijë deri te hipotensioni simptomatik, posaçërisht pas dy dozave të para, te pacientët tek të cilët ka ardhë deri te rënia e vëllimit dhe/ose natriumit si pasojë e terapisë së fortë me diuretikët, për shkak të regjimit të ushqimit me kufizim të futjes së krypërave, diarresë ose të vjella. Këto gjendje duhet korrigjuar para përdorimit të tabletës Lorista H 50 mg/12,5 mg dhe Lorista H 100 mg/12,5 mg (shih seksionet 4.2 dhe 4.3).

Çekulibrimi i elektrolitit

Çekulibrimi i elektrolitit është i shpeshtë tek pacientët me dëmtim të veshkave, me diabet ose pa të dhe duhet të merret parasysh. Prandaj duhet me kujdes të përcillet përqëndrimi i kaliumit në plazmë dhe vlerat e klirens kreatininës, posaçërisht duhet të përcillet pacienti me insuficiencë të zemrës dhe klirens kreatininë ndërmjet 30 dhe 50 ml/min.

Përdorimi shoqërues i diuretikëve të cilët e ruajnë kaliumin, preparatave me kalium ose zëvendësimi i krypës së kuzhinës me kalium, ose barna të tjera që mund ta rrisin kaliumin në serum (p.sh. produktet që përmbajnë trimetoprim) me losartan/hidrokorotiazid nuk rekomandohet (shih seksionin 4.5).

Çrregullimi i funksionit të mëlçisë

Në bazë të të dhënave farmakokinetike të cilat tregojnë rritjen e konsiderueshme të përqëndrimit të losartanit në plazmë tek pacientët me cirrozë të mëlçisë, Lorista H 50 mg/12,5 mg dhe Lorista H 100 mg/12,5 mg duhet me kujdes të përdoren tek pacientët me dëmtim të butë deri në të mesëm të mëlçisë në anamnezë. Nuk ka përvoja terapeutike me losartanin tek pacientët të cilët kanë dëmtim serioz të mëlçisë. Prandaj Lorista H 50 mg/12,5 mg dhe Lorista H 100 mg/12,5 mg është kundërlindikuar tek pacientët me dëmtim serioz të mëlçisë (shih seksionet 4.2, 4.3 dhe 5.2).

Çrregullimi në funksionin e veshkave

Janë regjistruar ndryshime në funksionin e veshkave, përfshirë insuficiencën e veshkave, si pasojë e frenimit të sistemit renin-angiotensin-aldosteron, (posaçërisht tek pacientë tek të cilët funksioni renal varet nga sistemi renin-angiotensin-aldosteron siç janë ata me insuficiencë serioze të zemrës ose ata tek të cilët ekziston më mosfunksionimi renal).

Si edhe me barnat tjera të cilët ndikojnë në sistemin renin-angiotensin-aldosteron, është regjistruar rritja e përqëndrimit të uresë në gjak dhe kreatininës në serum tek pacientët të cilët kanë stenoze të ndërsjelltë të arterieve të veshkave ose stenoze të veshkës së vetme e cila është në funksion. Këto ndryshime në funksionin e veshkave mund të jenë reverzibile pas ndërprerjes së terapisë. Losartan duhet me kujdes të përdoret tek pacientët të cilët kanë stenoze të ndërsjelltë të arterieve të veshkave ose stenoze të arteries të veshkës së vetme e cila është në funksion.

Transplantimi i veshkave

Nuk ka përvoja me pacientët tek të cilët kohëve të fundit kanë transplantuar veshkën.

Hiperaldosteronizmi primar

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Pacientët me hiperaldosteronizëm primar në përgjithësi nuk reagojnë mirë në barnat antihipertensive të cilët veprojnë përmes frenimit të sistemit renin-angiotensin. Prandaj tek ata nuk rekomandohet përdorimi i tabletave.

Sëmundja koronare e zemrës dhe sëmundjet cerebrovaskulare

Si edhe me cilin do bar antihipertenziv, ulja e tepruar e tensionit të gjakut tek pacientët me sëmundje kardiovaskulare dhe cerebrovaskulare mund të sjellë deri te infarkti i miokardit ose sulmi në tru.

Insuficienca e zemrës

Tek pacientët me insuficiencë të zemrës, me dëmtim të veshkave ose pa të, si edhe me barnat tjera të cilët veprojnë në sistemin renin-angiotensin, ekziston rrezik nga hipotensioni serioz arterik dhe, (shpesh akut), dëmtimi i veshkave.

Stenoza e aortës dhe valvulës mitrale, kardiomiopatia hipertrofike obstruktive

Si edhe me vazodilatatorët tjerë, kujdes i posaçëm duhet ti kushtohet pacientëve të cilët vuajnë nga stenoza e arteriesë ose valvulës mitrale, ose kardiomiopatisë hipertrofike obstruktive.

Dallimet etnike

Siç është vërejtur tek frenuesit e enzimëve konvertues të angiotensinës, losartan dhe antagonistët angiotensin janë më pak efikas në uljen e tensionit të gjakut te popullata e zezë se sa tek popullatat tjera, ndoshta pse tek popullata e zezë hipertensive mbisundon gjendja e nivelit të ulët të reninës.

Shtatzënia

AIIRA nuk duhet të futet gjatë shtatzënisë. Përveç nëse nuk konsiderohet se vazhdimi i terapisë me losartan/hidroklоротiazid është i domosdoshëm, pacientët të cilat planifikojnë shtatzëni duhet të kalojnë në terapi alternative antihipertensive, të cilat e kanë të konfirmuar profilin e sigurisë për përdorimin gjatë shtatzënisë.

Kur të diagnostifikohet shtatzënia, trajtimin me tableta AIIRA duhet ndërprerë menjëherë dhe nëse është e mundshme, duhet filluar terapinë alternative (shih seksionet 4.3 i 4.6).

Bllokimi i dyfishtë i sistemit renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Ekzistojnë prova që përdorimi i njëkohshëm i frenuesit ACE, bllokuesit të receptorit të angiotenzinës II ose aliskireni rrit rrezikun e hipotensionit, hiperkalemisë dhe uljes së funksionit të veshkave (përfshirë dështimin akut të veshkave). Prandaj nuk rekomandohet bllokimi i dyfishtë i RAAS nëpërmjet përdorimit të kombinuar të inhibitorëve ACE, receptorëve të receptorit të angiotenzinës II ose aliskirenit (shih seksionin 4.5 dhe 5.1).

Nëse terapia me bllokim të dyfishtë konsiderohet absolutisht e nevojshme, kjo duhet të ndodhë vetëm nën mbikëqyrjen e specialistëve dhe i nënshtrohet monitorimit të afërt të funksionit të veshkave, elektrolitëve dhe presionit të gjakut.

Frenuesit ACE dhe bllokuesit e receptorit të angiotenzinës II nuk duhet të përdoren njëkohësisht te pacientët me nefropati diabetike.

Hidroklоротiazidi

Hipertensioni dhe çekuilibrimi i elektrolitëve/lëngjeve

Si edhe terapitë tjera antihipertensive, mund të lajmërohet hipotensioni simptomatik te disa pacientë. Duhet të përcillen shenjat klinike të çekuilibrit të lëngjeve ose elektrolitëve tek pacientët, p.sh. rënia e vëllimit, hiponatremia, alkaloza hipokloremike, hipomagnezemia ose hipokalemia të cila mund të lajmërohen gjatë paraqitjes shoqëruese të diarresë ose të vjella. Te pacientët e tillë rekomandohet përcaktimi periodik i elektrolitëve në serum në intervalet adekuate. Tek pacientët edematoz, mund të lajmërohet hollimi i hiponatremisë në kushtet kohore të nxehta.

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Efektet metabolike dhe endokrina

Terapia me tiazide mund të zvogëlojë tolerancën ndaj glukozës. Ndoshta do të jetë e domosdoshme përshtatja e dozës të barnave antidiabetike, përfshirë edhe insulinën, (shih pikën 4.5). Gjatë terapisë me tiazid mund të lajmërohet diabeti mellitus latent.

Tiazidët mund ta zvogëlojnë nxjerrjen urinare të kalciumit dhe mund të shkaktojnë rritjen graduale të kalciumit në serum. Hiperkalcemia e shprehur mund të jetë dëshmi e ekzistimit të hiperparatireoidizmit të msheftë.

Përdorimin e tiazidës duhet ndërprerë para se të zbatohet testimi i funksionit të gjëndrave paratireoidike.

Rritja e nivelit të kolesterolit dhe trigliceridëve mund të jetë e lidhur me terapinë e diuretikëve tiazidik.

Terapia me tiazid mund ta shpejtojë hiperurikeminë dhe/gihtin tek pacientët e caktuar. Për arsye se losartani zvogëlon acidin e urinës, losartani në kombinim me hidroklorotiazidin zvogëlon hiperurikeminë e indukuar me diuretikë.

Dëmtimi i mëlçisë

Tiazidët duhet me kujdes të përdoren tek pacientët me funksion të zvogëluar të mëlçisë ose sëmundjes progresive të mëlçisë, sepse mund të shkaktojë holestazën intrahepatike, dhe pasi që mund të priten ndryshime të vogla të ekuilibrit të fluidit dhe elektrolitëve, kjo mund ta shpejtojë komën hepaticë. Lorista H 50 mg/12,5 dhe Lorista H 100 mg/12,5 mg mg janë kontraindikuar tek pacientët me dëmtim serioz të mëlçisë (shih seksionet 4.3 dhe 5.2).

Të tjera

Te pacientët të cilët marrin tiazid, mund të lajmërohen dukuritë e reaksionit të ndjeshmërisë tek pacientët me astmën alergjike ose bronkiale në anamnezë ose pa të. Është regjistruar përkeqësimi ose aktivizimi sistematik i lupusit eritem me përdorimin e tiazidit.

Kanceri jomelanom i lëkurës

Rreziku i shtuar nga kanceri jomelanom i lëkurës (NMSC) [karcinoma e qelizave bazale (BCC) dhe karcinoma e qelizave skuamoze (SCC)] me rritjen e dozës kumulative të ekspozimit ndaj hidroklorotiazidit (HCTZ) është vërejtur në dy studime epidemiologjike të mbështetura në Regjistrin Nacional Danez të Kancerit. Efekti fotosenzibilizues HCTZ mund të veprojë si mekanizëm i mundshëm për NMSC.

Pacientët të cilët marrin HCTZ duhet të informohen për rrezikun NMSC dhe të këshillohen që rregullisht të verifikojnë lëkurën për lezionet e reja dhe menjëherë të raportojnë të gjitha lezionet e dyshimta në lëkurë. Masat preventive të mundshme siç janë ekspozimi i kufizuar ndaj dritës së diellit dhe rrezeve UV dhe, në rast të ekspozimit, pacienëve duhet t'u këshillohet mbrojtja adekuate për të reduktuar rrezikun nga kanceri i lëkurës. Lezionet e dyshimta në lëkurë duhet menjëherë të testohen potencialisht, duke përfshirë ekzaminimet histologjike të biopsisë. Përdorimi i HCTZ mundet gjithashtu të jetë i nevojshëm të shqyrtohet tek pacientët të cilët kanë përjetuar NMSC paraprake (shih gjithashtu seksionin 4.8).

Toksiteti akut respirator

Pas marrjes së hidroklorotiazidit janë raportuar raste shumë të rralla të rënda të toksicitetit akut respirator, përfshirë sindromën e distresit respirator akut (ARDS). Edema pulmonare zakonisht zhvillohet brenda disa minutave deri në disa orë pas marrjes së hidroklorotiazidit. Në fillim, simptomat përfshijnë dispnenë, ethet, përkeqësimin pulmonar dhe hipotensionin. Nëse dyshohet në diagnozën e ARDS, Lorista H 50 mg/12,5 mg dhe Lorista H 100 mg/12,5 mg duhet të tërhiqen dhe të jepet trajtimi i duhur. Hidroklorotiazidi nuk duhet t'u administrohet pacientëve që kanë pasur ARDS pas marrjes së hidroklorotiazidit më parë.

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Efuzioni koroidal, miopia akute dhe glaukoma dytësore e mbylljes së këndit

Barnat sulfonamide ose derivatet e sulfonamidit mund të shkaktojnë reaksion idiosinkratik që rezulton në rrjedhje koroidale me defekte të fushës vizuale, miopi kalimtare dhe glaukomë akute të mbylljes së këndit. Simptomat përfshijnë fillimin akut të zvogëlimit të mprehtësisë së të pamurit ose dhimbjet e syrit dhe zakonisht paraqiten brenda disa orëve deri në disa javë pas fillimit të dhënies së këtij bari. Glaukoma akute e patrajtuar me mbyllje të këndit mund të çojë në humbje të përhershme të të pamurit. Trajtim parësor është ndërprerja e marrjes së barit sa më shpejt që të jetë e mundur. Mund të duhet të merren parasysh trajtime të menjëhershme mjekësore ose kirurgjikale nëse shtypja intraokulare mbetet e pakontrolluar. Faktorët e rrezikut për zhvillimin e glaukomës akute të mbylljes së këndit mund të përfshijnë histori të alergjisë ndaj sulfonamidit ose penicilinës.

Substancat ndihmëse

Lorista H 50 mg/12,5 mg dhe Lorista H 100 mg/12,5 mg përmban laktozë. Pacientët të cilët vuajnë nga sëmundja e rrallë trashiguese e jotolerancës në galaktozë, total deficitit laktaz ose absorbimit të dobët glukozë-galaktozë nuk guxojnë të përdorin këtë bar.

4.5 Ndërveprimi me barnat tjera dhe llojet tjera të ndërveprimit

Losartan

Është regjistruar se rifampicini dhe flukonazoli zvogëlojnë përqëndrimin e metabolitit aktiv. Pasojat klinike të këtyre ndërveprimeve nuk janë hulumtuar.

Si edhe me barnat tjera të cilat bllokojnë angiotensinën II ose efektet e saj, përdorimi i njëkohshëm i diuretikëve të cilët kursejnë kaliumin, (p.sh. spironolakton, triamteren, amilorid), preparate për të ia shtuar kaliumit, zëvendësim për kripën e kuzhinës e cila përmban kalium ose barna të tjera që mund ta rrisin kaliumin në serum (p.sh. produktet që përmbajnë trimetoprim) mund të sjellin deri te rritja e kaliumit në serum. Nuk preferohet terapia shoqëruese.

Si edhe me barnat tjera të cilat ndikojnë në ekskretimin e natriumit, mund të zvogëlohet ekskretimi i litiumit. Prandaj duhet me kujdes të përcillet përqëndrimi i litiumit në serum nëse kripërat e litiumit përdoren së bashku me receptorët antagonistë të angiotensinës II.

Kur antagonistët e angiotensinës II përdoren njëkohësisht me barnat e grupit NSAIL, (p.sh. frenuesit selektiv COX-2, acidin acetilsalicik në dozat antiinflamatore) dhe barnat joselektiv të grupit NSAIL, mund të vijë deri te dobësimi i efektit antihipertensiv. Përdorimi shoqërues i antagonistëve të angiotensinës II ose diuretikëve me barnat e grupit NSAIL mund të sjell deri te rreziku i shtuar nga përkeqësimi i funksionit renal, përfshirë edhe insuficiencën e mundshme akute të veshkave, si dhe rritjen e kaliumit në serum, posaçërisht te pacientët tek të cilët edhe më herët funksioni renal ka qenë i dobët. Ky kombinim duhet me kujdes të përdoret, posaçërisht tek personat e moshuar. Pacientët duhet në mënyrë adekuate të hidrohen, dhe duhet shqyruar edhe përcjelljen e funksionit renal pas futjes së terapisë shoqëruese dhe periodikisht edhe pas kësaj.

Te disa pacientë me funksion të rrezikuar të veshkëve të cilët janë trajtuar me barnat josterioide antiinflamatore, përfshirë frenuesit selektiv të ciklooksigenazës-2, përdorimi i njëkohshëm i receptorëve antagonistë të angiotensinës II mund të sjellë deri te dobësimi i mëtutjeshëm i funksionit të veshkave. Këto dukuri janë zakonisht reverzibile.

Të dhënat e studimeve klinike kanë treguar se bllokada e dyfishtë e sistemit renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) nëpërmjet përdorimit të kombinuar të inhibitorëve ACE, antagonistit të receptorit të angiotensin II ose aliskiren, shoqërohet me një frekuencë më të lartë të ngjarjeve të padëshirueshme, të tilla si hipotensioni, hiperkalemia dhe kanë zvogëluar funksionin renal (duke përfshirë dështimin

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

akut të veshkave), krahasuar me përdorimin e barit të vetëm RAAS që vepron (shih seksionet 4.3, 4.4 dhe 5.1).

Edhe substancat tjera indukojnë hipotensionin, siç janë antidepressivët triciklik, antipsikotikët, baklofeni, amifostini. Përdorimi shoqëruar i këtyre barnave tek të cilët zvogëlimi i tensionit të gjakut është efekt themelor ose sporadik, mund të vijë deri te rreziku i shtuar nga hipotensioni.

Hidroklorotiazidi

Kur jepen njëkohësisht, barnat në vijim mund të reagojnë me diuretikët tiazid:

Alkooli, barbituratët, narkotikët ose antidepressivët:
Mund të vijë deri te përforsimi i hipotensionit ortostatik.

Barnat antidiabetike (barnat orale dhe insulina):

Trajtimi me tiazid mund të ndikojë në tolerancën e glukozës. Mund të jetë e domosdoshme përshtatja e dozimit të barnave antidiabetike. Metformini duhet me kujdes për shkak të rrezikut nga acidoza laktike e indukuar me insuficiencën e mundshme funksionale të veshkave të lidhur me hidroklorotiazidin.

Barnat tjera antihipertensive
Efekti aditiv.

Holestiramin dhe holestipoli:

Resorbimi i hidroklorotiazidit zvogëlohet në prezencën e rrëshirës së jon këmbimit. Doza individuale ose holestiramin ose holestipoli lidhë hidroklorotiazidin dhe zvogëlon resorbimin e tij nga trakti gastrointestinal deri në 85% respektivisht 43%.

Kortikosteroidi, ACTH

Rënia e shtuar e elektrolitëve, posaçërisht hipokalemisë.

Aminet vazopresorike (p.sh. adrenalina)

Mund të rritë përgjigjen e reduktuar në aminet presorike, e cila nuk është e mjaftueshme për ta përjashtuar përdorimin e tyre.

Relaksuesit e muskujve skeletor-miorelaksantët, jodepolarizues (p.sh. tubokurarin)

Mund të rritë përgjigjen e organizmit në relaksuesit e muskujve.

Litiumi

Barnat diuretike reduktojnë pastrimin renal të litiumit dhe shtojnë rrezikun nga toksiciteti i litiumit. Përdorimi shoqëruar nuk rekomandohet.

Barnat të cilat përdoren në terapinë e gihtit (probenecidi, sulfinpirazoni dhe alopurinoli)

Përshtatja e dozës së barnave urikozurik mund të bëhet e domosdoshme pasi që hidrokortiazidi mund ta rritë nivelin e acidit të urinës në serum. Mund të jetë e domosdoshme rritja e dozës së probenecidit ose sulfinpirazonit.

Përdorimi shoqëruar i tiazidit mund ta rritë incidencën e reaksionit të ndjeshmërisë në alopurinol.

Barnat antikolinergjik (p.sh. atropini, biperideni)

Rritja e biodisponueshmërisë së diuretikëve të llojit të tiazidit me reduktimin e lëvizshmërisë gastrointestinale dhe shkallës së zbrazjes të lukthit.

Barnat citotoksike (p.sh. ciklofosfamid, metotreksati)

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Tiazidi mund ta reduktojë ekskrecionin renal të barnave citotoksike dhe ta forcojë efektin e tyre mielosupresiv.

Salicilatet

Në rast të dozave të mëdha të salicilateve, hidroklorotiazidi mund ta forcojë efektin e salicilateve në sistemin nervor qendror.

Metildopa

Në rastet e izoluara është regjistruar anemia hemolitike e cila lajmërohet me përdorimin shoqërues të hidroklorotiazidit dhe metildopës.

Ciklosporini

Terapia shoqëruese me ciklosporin mund ta shtojë rrezikun nga hiperurikemia dhe komplikimet e llojit të gihtit.

Glikozidët digitalis

Hipokalemia ose hipomagnezemia të indukuara me tiazid mund ta ndihmojnë paraqitjen e aritmive të zemrës të indukuar me digitalis.

Barnat në të cilët ndikojnë çrregullimet e kaliumit në serum

Rekomandohet monitorimi periodik i kaliumit në serum dhe EKG-së kur losartani/hidroklorotiazidi përdoret me barna në të cilët ndikojnë çrregullimet e kaliumit në serum (p.sh. glikozidët e digitalis dhe antiaritmikët) me barnat e radhës të cilët indukojnë torsades de pointes, (takikardia ventrikulare), (përfshirë disa antiaritmik), hipokalemia është faktor predispozues për torsades de pointes, (takikardia ventrikulare):

- Antiaritmikët e klasës Ia (p.sh. kinidinë, hidrokinidinë, disopiramidi),
- Antiaritmikët e klasës III (p.sh. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi),
- disa antipsikotik (p.sh. tioridazini, hlorpromazini, levomepromazini, trifluoperazini, ciamemazini, sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, pimozi, haloperidoli, droperidoli),
- të tjerë (p.sh. bepridili, cisapridi, difemanili, eritromicini IV, halofantrini, mizolastini, pentamidini, terfenadini, vinkamini IV).

Kalciumi

Diuretikët tiazid mund ta rritin përqëndrimin e kalciumit si pasojë e zvogëlimit të ekskrecionit. Nëse duhet të përshkruhen suplementët me kalciumin, duhet të përcillet përqëndrimi i kalciumit në serum dhe në përputhje me këtë të përshtatet doza e kalciumit.

Ndërveprimi në hulumtimet laboratorike

Për shkak të efektit të vet në metabolizmin e kalciumit, tiazidët mund të ndikojnë në rezultatet e testeve të funksionit të gjëndrave paratiroide (shih pikën 4.4).

Karbamazepini

Rreziku nga hiponatremia simptomatike. Është i domosdoshëm monitorimi klinik dhe biologjik.

Mjetet e kontrastit në baza të jodit

Në rast të dehidrimit të indukuar me diuretik ekziston rreziku i shtuar nga dështimi akut i veshkave, posaçërisht nga dozat e larta të produkteve në baza të jodit. Para përdorimit të tyre duhet ri-hidratuar pacientin.

Amfotericini B (parenteral), kortikosteroid, ACTH ose laksativët stimulatív, ose glicirizini (gjendet në jamball)

Hidroklorotiazidi mund ta forcojë çrregullimin e balansit të elektrolitëve, posaçërisht hipokaleminë.

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

4.6 Përdorimi në periudhën e shtatzënisë dhe të ushqyerit me gji

Shtatzënia

Antagonistët angiotensin II (AIIRA):

Nuk rekomandohet përdorimi i frenuesve të receptorëve angiotensin II gjatë shtatzënisë, (shih seksionin 4.4). Përdorimi i frenuesve të receptorëve angiotensin II është kundërlindur gjatë tremujorit të dytë dhe të tretë të shtatzënisë, (shih seksionin 4.3 dhe 4.4).

Dëshmitë epidemiologjike për rrezikun nga teratogjeniteti pas ekspozimit të frenuesve ACE gjatë tremujorit të parë të shtatzënisë nuk janë përfundimtare, megjithatë nuk mund të përjashtohet rreziku pak i shtuar. Edhe pse nuk ekzistojnë të dhëna epidemiologjike të kontrolluara për rrezikun nga frenuesit e receptorëve angiotensin II (AIIRA-Angiotensin II Receptor Inhibitors), mund të ekzistojë rrezik i ngjashëm me këtë lloj të barnave. Përveç kur konsiderohet se vazhdimi i terapisë me barnat e grupit AIIRA është i domosdoshëm, pacientët të cilat planifikojnë shtatzëninë duhet të kalojnë në terapi të alternatave antihipertensive, të cilat e kanë të konfirmuar profilin e sigurisë për përdorimin gjatë shtatzënisë. Kur të diagnostifikohet shtatzënia, trajtimin me barnat e grupit AIIRA duhet ndërprerë menjëherë dhe nëse është e mundshme, duhet filluar terapi alternative.

Është e njohur se efektet toksike në fetus, (dobësimi i funksionit renal, oligohidramnioni, kockëzimi i ngadalshëm i kafkës) edhe tek i posalinduri, (insuficienca renale, hipotensioni, hiperkalemia), rezultati i ekspozimit të terapisë me barnat e grupit AIIRA në tremujorin e dytë dhe të tretë, (shih pikën 5.3).

Nëse ka ardhë deri te ekspozimi prej tremujorit të dytë të shtatzënisë, funksionimin renal dhe kockëzimin e kafkës duhet verifikuar me ultrazë.

Të posalindurit nënat e të cilëve kanë marrë barna të grupit AIIRA duhet të përcillen me kujdes për shkak të mundësisë të zhvillimit të hipotensionit (shih seksionet 4.3 dhe 4.4).

Hidroklorotiazidi:

Ekzistojnë të dhëna të kufizuara për përdorimin e hidroklorotiazidit gjatë shtatzënisë, posaçërisht gjatë tremujorit të parë. Studimet në kafshët janë të pamjaftueshme.

Hidroklorotiazidi kalon placentën. Bazuar në mekanizmin farmakologjik të veprimit të hidroklorotiazidit, përdorimi i tij gjatë tremujorit të dytë dhe të tretë mund të kompromentojë perfuzionin foeto-placentë dhe mund të shkaktojë efekte fetale dhe neonatale si icterusi, shqetësimet e bilancit të elektrolitëve dhe trombocitopeninë.

Hidroklorotiazidi nuk duhet të përdoret për edemë gestacionale, hipertension gestacional ose preeklampsia për shkak të rrezikut të uljes së rrezikut të plazmës dhe hipoperfuzionit placental, pa efekt të dobishëm në rrjedhën e sëmundjes.

Hidroklorotiazidi nuk duhet të përdoret për hipertension thelbësor në gratë shtatzëna, përveç në situata të rralla ku nuk mund të përdoren trajtime të tjera alternative.

Të ushqyerit me gji

Antagonistët e receptorëve (AIIRA) angiotensin II:

Për shkak të mungesës së informacioneve për përdorimin e Lorista H 50 mg/12,5 mg dhe Lorista H 100 mg/12,5 mg gjatë të ushqyerit me gji, përdorimi i tyre nuk rekomandohet dhe nevojitet aplikimi i trajtimit alternative me profil më të sigurtë të trajtimit, posaçërisht gjatë të ushqyerit me gji të posalindurve ose fëmijëve të lindur para kohës.

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Hidroklorotiazidi:

Hidroklorotiazidi nuk sekretohet në qumështin e nënës në sasi të vogla. Tiazidi në doza të mëdha të cilat shkaktojnë diurezën mund ta frenojnë laktacionin. Përdorimi i Lorista H 50 mg/12,5 mg dhe Lorista H 100 mg/12,5 mg gjatë të ushqyerit me gji nuk rekomandohet. Nëse Lorista H 50 mg/12,5 mg, Lorista H 100 mg/12,5 mg përdoren gjatë të ushqyerit me gji, dozimi duhet të jetë minimal.

4.7 Ndikimi në aftësitë gjatë drejtimit të automjeteve dhe përdorimit të makinave

Nuk janë bërë studime për ndikimin e barit në aftësinë e drejtimit të automjetit dhe përdorimin e makinave.

Gjatë drejtimit të automjetit ose përdorimit të makinave duhet të merret parasysh paraqitja e mundshme e marramendjes ose përgjumbjes, posaçërisht gjatë fillimit të terapisë ose rritjes së dozës.

4.8 Efektet anësore

Efektet anësore të cilat mund të lajmërohen gjatë terapisë me losartan dhe hidroklorotiazid janë klasifikuara sipas frekuencës në këto grupe:

- shumë shpesh ($\geq 1/10$),
- shpesh ($\geq 1/100$ deri $< 1/10$),
- periodikisht ($\geq 1/1.000$ deri $< 1/100$),
- rrallë ($\geq 1/10.000$ deri $< 1/1.000$),
- shumë rrallë ($< 1/10.000$),
- e panjohur (nuk mund të vlerësohet në bazë të të dhënave në dispozicion).

Në hulumtimet klinike me kaliumin dhe kripën e losartanit dhe hidroklortiazidit, nuk janë vërejtur ngjarjet anësore karakteristike për këtë kombinim të substancave. Efektet anësore kanë qenë të kufizuara në ato të cilat paraprakisht janë vërejtur në kripën e losartanit-kaliumit dhe/ose hidroklortiazidit.

Në hulumtimet e kontrolluara klinike të hipertensionit esencial, kokëdhimbja ka qenë efekti i vetëm anësor i regjistruar në lidhje me substancën e cila është paraqitur me incidence më të madhe se sa me placebo tek 1% ose më shumë pacientë të trajtuar me losartan dhe hidroklortiazid.

Përveç këtyre efekteve, janë regjistruar edhe këto reaksione anësore pas paraqitjes së barit në treg:

Klasa e sistemit të organeve	Efektet anësore	Frekuenca
Çrregullimi i mëlçisë	hepatiti	rrallë
Testimet	hiperkalemia, rritja ALT	rrallë

Këto janë efektet anësore shtesë të cilat janë vërejtur tek komponentat individuale, dhe potencialisht mund të jenë efekte anësore të losartan-kaliumit/hidroklortiazidit:

Losartani

Efektet anësore të radhës janë lajmëruar në studimet klinike të losartanit dhe postmarketingut:

Klasa e sistemit të organeve	Efektet anësore	Frekuenca
Çrregullimet në gjak dhe në sistemin limfatik	anemia, purpura Henoh-Shonlain, ekhimoza, hemoliza	periodikisht
	trombocitopenia	e panjohur

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Çrregullimet e zemrës	hipotensioni, hipotensioni ortostatik, sternalgjia, angina pectoris, AV bllokues të shkallës II, ngjaret cerebrovaskulare, infarkti miokardit, palpitacionet, aritmia (fibrilimi atrial, bradikardia e sinusit, takikardia ventrikulare, fibrilimi ventrikular)	periodikisht
Çrregullimet në vesh dhe lavirinth	vertigo, tinnitus	periodikisht
Çrregullimet e të pamurit	turbullimi i të pamurit, djegie e syve/ndjenjë thumbimi në sy, konjunktivitete, reduktimi i mprehtësisë së syve	periodikisht
Çrregullimet gastrointestinale	dhimbje në gjoks, të përziera, diarrea, dispepsi	shpesh
	kapsllëk, dhimbje e dhëmbëve, goja thatë, fryerje, gastritis, të vjella	periodikisht
	pancreatitis	e panjohur
Çrregullimet e përgjithshme dhe ndryshimet në vendin e përdorimit	astenia, lodhje, dhimbje në gjoks	shpesh
	edemë të fytyrës, edemë, ethe	e panjohur
	simptoma të ngjashme me gripin, ligështim	e panjohur
Çrregullimet e mëlçisë	çrregullimet në funksionin e mëlçisë	e panjohur
Çrregullimi i sistemit imun	ndjeshmëri: reaksionet anafilaktike, angioedema përfshirë edhe fryerjen e laringut dhe ënjtjen e glotisit, dhe shkakton obstrukcionin e frymëmarrjes dhe/ose ënjtjen në fytyrë, faring dhe/ose në gjuhë; tek disa pacientë angioedema është lajmëruar në lidhje me përdorimin e barnave tjera, përfshirë frenuesit ACE	rrallë
Metabolizmi dhe të ushqyerit	anoreksia, gihti	periodikisht
Çrregullimi në muskulaturë, skelet dhe indin lidhës	dhimbje në muskuj, dhimbje në shpinë, dhimbje në këmbë, mialgjia	shpesh
	dhimbje në duar, ënjtje në gjunjë, dhimbjet muskuloskeletore, dhimbje në kraharor, ngurtësia, artralgjia, artritis, koksalgjia, fibromialgjia, dobësimi i muskujve	periodikisht
	rabdomioliza	e panjohur
Çrregullimi i sistemit nervor	kokëdhimbja, marramendja	shpesh
	nervoza, parestezia, neuropatia periferike, tremori, migrena, sinkopa	rrallë
	disgesia	e panjohur

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Çrregullimet psikiatrike	insomnia	shpesh
	anksioziteti, çrregullimi anksioz, çrregullimi i panikut, ngatërrimi, depresioni, ëndrrat e pazakonshme, çrregullimi i gjumit, përgjumje, çrregullimi i të mbajturit në mend	periodikisht
Çrregullimi renal dhe urinar	çrregullimi i veshkëve, insuficienca e veshkëve	shpesh
	nokturia, frekuenca urinare, infeksioni i traktit urinar	periodikisht
Sistemi riprodiktiv dhe çrregullimet e gjirit	redukimi i libidosë, disfunksioni erektile i impotencës	periodikisht
Çrregullimi respirator, torakal dhe mediastinal	kollitje, infeksioni i traktit të epërm respiratorë, kongjestioni i hundës, sinuzitis, çrregullimi i sinusit	periodikisht
	parehati në fyt, faringitis, laringitis, dispnea, bronhitis, epistaksa, rinitis, kongjestioni respirator	periodikisht
Çrregullimi i lëkurës dhe indit supkutan	alopecia, dermatitis, lëkura e thatë, eritemi, skuqje, fotosenzitiviteti, pruritus, urtikaria, djersitja	periodikisht
Çrregullimi i sistemit vaskular	vaskulitis	e panjohur
	efekti që varet nga doza	e panjohur
Hulumtimet	hiperkalemia, reduktimi i lehtë i hematokritit dhe hemoglobinës, hipoglikemia	shpesh
	rritja e lehtë e ureas dhe kreatininës në nivelin e serumit	periodikisht
	rritja e enzimeve të mëlçisë dhe bilirubinës	shumë rrallë
	hiponatremia	e panjohur

Hidroklorotiazidi

Klasa e sistemit të organeve	Efektet anësore	Frekuenca
Neoplazma, beninje, malinje dhe jospecifike (duke përfshirë cistat dhe polipet)	kanceri jomelanom i lëkurës (karcinoma e qelizave bazale dhe karcinoma e qelizave skuamoze) ¹	e panjohur
Çrregullimi i gjakut dhe sistemit limfatik	agranulocitoza, anemia aplastike, anemia hemolitike, leukopenia, purpura, trombocitopenia	periodikisht
Çrregullimet e sistemit imun	reaksionet anafilaktike	rrallë
Metabolizmi dhe çrregullimet e ushqyerjes	anoreksia, hiperglikemia, hiperurikemia, hipokalemia, hiponatremia	periodikisht
Çrregullimet psikiatrike	insomnia	periodikisht

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Çrregullimet e sistemit nervor	cefalgjia	shpesh
Çrregullimi i shqisës së të pamurit	paqartësia afatshkurte e të pamurit, ksantopsia	periodikisht
	miopia akute	e panjohur
	glaukoma akute e mbylljes së këndit	e panjohur
	derdhjet koroidale	e panjohur
Çrregullimet e sistemit vaskular	angitisi nekrotizues (vaskulitis, vaskulitisi kutan)	periodikisht
Çrregullimet respiratore, torakale dhe mediastinale	problemet respiratore përfshirë pneumonitis dhe edemin pulmonal	periodikisht
	sindroma e distresit respirator akut (ARDS) (shih pjesën 4.4)	shumë rrallë
Çrregullimet gastrointestinale	sialoadenitis, spazma, iritimi i lukthit, të përziera, të vjella, diarrea, opstipacioni	periodikisht
Çrregullimet hepatobiliare	ikterus (holestaza intrahepatike), pankreatitis	periodikisht
Çrregullimet e lëkurës dhe indit nënlëkuror	fotosenzitiviteti, urtikaria, nekroliza epidermale toksike	periodikisht
	lupusi kutan eritematozë	e panjohur
Çrregullimet në muskulaturë, skelet dhe indin lidhës	spazma e muskujve	periodikisht
Çrregullimet në punën e veshkave dhe gjatë urinimit	glikozuria, nefritisi intersticial, mosfunksioni i veshkëve, insuficienca e veshkëve	periodikisht
Çrregullimet e përgjithshme dhe ndryshimet në vendin e përdorimit	temperatura, marramendja	periodikisht

¹ Kanceri jomelanom i lëkurës: Në bazë të të dhënave në dispozicion nga studimet epidemiologjike, është vërejtur lidhshmëria e dozës-së varur kumulative ndërmjet HCTZ dhe NMSC (shih gjithashtu seksionin 4.4 dhe 5.1).

Paraqitja e efekteve anësore

Paraqitja e dyshimeve në efektet anësore pas autorizimit të barit është e rëndësishme. Me këtë mundësohet përcjellja e vazhdueshme e marrëdhënieve të dobive dhe rreziqeve të barit. Punëtorët shëndetësor duhet ta lajmërojnë secilin dyshim të efekteve anësore ndaj këtij bari përmes sistemit nacional për paralajmërim.

4.9 Mbidozimi

Nuk janë në dispozicion të dhënat specifike për trajtimin e mbidozimit me Lorista H 50 mg/12,5 mg dhe Lorista H 100 mg/12,5 mg. Terapia është simptomatike dhe mbështetëse. Terapinë me barin Lorista H 50 mg/12,5 mg dhe Lorista H 100 mg/12,5 mg duhet ndërprerë, ndërsa pacienti duhet të përcillet me kujdes. Masat e propozuara përfshijnë nxitjen e të vjellave nëse bari është futur kohët e fundit, dhe korrigjimi i dehidratimit, çekuilibrimi i elektrolitëve dhe komës hepatike dhe hipotensionit me procedurat e vendosura.

Losartani

Nuk ka të dhëna të mjaftueshme për mbidozimin tek njerëzit. Manifestimet e mundshme të mbidozimit do të ishin hipotensioni dhe takikardia, ndërsa bradikardia do të mund të lajmërohet për shkak të

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

stimulimit të parasimpatikusit (vagusit). Nëse lajmërohet hipotensioni simptomatik, duhet të aplikohet terapia mbështetëse.

Si losartani dhe metabolitët e tij aktiv nuk mund të largohen me hemodializë.

Hidroklorotiazidi

Shenjat më shpesh të dalluara dhe simptomat janë ato të cilat shkaktohen me redukimin e elektrolitëve (hipokalemia, hipokloremia, hiponatremia) dhe dehidratimi, si pasojë e diurezës së tepruar. Nëse ka qenë i aplikuar edhe digitalis, hipokalemia mund ta theksojë aritminë e zemrës.

Shkalla deri në të cilën hidroklorotiazidi largon hemodializën akoma nuk është vendosur.

5. TË DHËNAT FARMAKOLOGJIKE

5.1 Të dhënat farmakodinamike

Grupi farmakoterapeutik: Barnat të cilat veprojnë në sistemin renin-angiotensin, antagonistët e angiotensinës II I diuretikët, ATC kod: C09DA01.

Losartan-hidroklorotiazidi

Është treguar se komponentet e barit Lorista H kanë efekt aditiv në uljen e tensionit të gjakut, duke zvogëluar tensionin e gjakut në masë më të madhe se sa kur të dy komponentet përdoren të pavarura. Konsiderohet se ky efekt është rezultat i veprimit komplementar të dy komponenteve. Përveç kësaj, si rezultat i veprimit diuretik, hidroklorotiazidi rritë aktivitetin e reninës në plazmë, rritë sekretimin e aldosteronit, redukton kaliumin në serum dhe rritë përqëndrimin e angiotensinës II. Përdorimi i losartanit bllokon të gjitha efektet relevante fiziologjike të angiotensinës II dhe përmes frenimit të aldosteronit mund të ndikojë në zvogëlimin e humbjes së kaliumit të lidhur me diuretikët.

Është treguar se losartan ka efekt të lehtë dhe urikosurik kalues dhe se hidroklorotiazidi mund të nxitë rritje të lehtë të acidit urinar. Kombinimi i losartanit dhe hidroklorotiazidit mund të zvogëlojë hiperurikeminë e shkaktuar nga diuretikët.

Efekti antihipertensiv i losartan/hidroklorotiazid mbahet gjatë periudhës prej 24 orë. Në testimet klinike të cilat kanë zgjatur së paku një vjet, efekti antihipertensiv i kombinimit është mbajtur gjatë terapisë së vazhduar. Përkundër uljes së konsiderueshme të tensionit të gjakut, përdorimi i losartan/hidroklorotiazid nuk ka pasur efekt të dukshëm klinik në shpejtësinë e punës së zemrës. Në hulumtimet klinike, pas 12 javëve të terapisë me losartan prej 50 mg/hidroklorotiazidi prej 12,5 mg, niveli i poshtëm i tensionit diastolik të gjakut në pozitën ulur ka qenë i zvogëluar mesatarisht edhe deri në 13,2 mmHg.

Losartan/hidroklorotiazid është efikas në uljen e tensionit të gjakut edhe te meshkujt edhe tek femrat, te pacientët e racës së zezë edhe tek racat e tjera, tek të rinjtë (<65 vjet) edhe tek të moshuarit (≥65vjet) edhe është efikas te të gjitha nivelet e hipertensionit.

Losartan

Losartani është antagonist i angiotensin-II i prodhuar sintetikisht (tipi AT₁). Angiotensina II, një vazokonstriktor i fuqishëm, është hormoni primar aktiv i sistemit renin-angiotensin dhe një përcaktues i rëndësishëm i patofiziologjisë së hipertensionit. Angiotensina II lidhet me receptorin AT₁ që gjendet në shumë inde (p.sh. muskujt e butë vaskularë, gjëndra veshkore, veshkat dhe zemra) dhe nxjerr disa veprime të rëndësishme biologjike, duke përfshirë vazokonstrikimin dhe lirimin e aldosteronit. Angiotensina II gjithashtu stimulon përhapjen e qelizave të muskujve të butë.

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Losartani selektivisht bllokon receptorin AT₁. Losartan *in vitro* dhe *in vivo* dhe metaboliti i saj karboksilik aktiv farmakologjikisht aktiv E-3174 bllokojnë të gjitha veprimet fiziologjikisht relevante të angiotensinës II, pa marrë parasysh burimin ose rrugën e sintezës së tij.

Losartan nuk ka një efekt agonist as nuk bllokon receptorët e hormoneve të tjera ose kanalet e joneve të rëndësishme në rregullimin kardiovaskular. Për më tepër, losartani nuk pengon ACE (kininase II), enzimë që degradon bradikininën. Rrjedhimisht, nuk ka rritje të efekteve të padëshirueshme të ndërmjetësuar nga bradikininina.

Gjatë administrimit të losartanit, heqja e reaguesve negative të angiotensinës II mbi sekretimin e reninës çon në rritjen e aktivitetit të reninës së plazmës (PRA). Rritja në PRA çon në një rritje të angiotensinës II në plazmë. Përkundër këtyre rritjeve, aktiviteti antihipertensiv dhe shtypja e koncentrimet të aldosteronit të plazmës mbahen, duke treguar bllokadën efektive të receptorit të angiotensinës II. Pas ndërprerjes së losartanit, PRA dhe vlerat e angiotensinës II bien brenda 3 ditëve në vlerat bazë.

Losartani dhe metaboliti i tij aktiv kanë afinitet dukshëm më të madhë për receptorët AT₁ se sa për receptorët AT₂. Metaboliti aktiv është 10 deri 40 herë më aktiv se sa losartani.

Në hulumtimin i cili është konceptuar për ta vlerësuar incidencën e kollitjes tek pacientët e trajtuar me losartan në krahasim me pacientët e trajtuar me frenuesit ACE, është regjistruar incidenca e kollitjes tek pacientët të cilët kanë marrë losartan ose hidroklortiazidi ka qenë i ngjajshëm, dhe ka qenë dukshëm më e vogël se sa tek pacientët të cilët janë trajtuar me frenuesit ACE. Përveç kësaj, në analizën gjithëpërfshirëse të 16 hulumtimeve klinike dyfish të verbëra me 4.131 pacientë, incidenca spontano e kollitjes së lajmëruar tek pacientët e trajtuar me losartan ka qenë e ngjajshme (3,1%) si tek pacientët të cilët kanë marrë placebo (2,6%) ose hidroklortiazid (4,1%), përderisa incidenca me frenuesit ACE ka qenë 8,8%.

Tek pacientët hipertensiv jodiabetik me proteinuri, përdorimi i losartan-kaliumit dukshëm ka zvogëluar proteinurinë, ekskrecionin e pjesshëm të albuminës dhe IgG. Losartan mbanë shpejtësinë e filtrimit glomerular dhe zvogëlon filtrimin e fraksionit. Në përgjithësi, losartan shkakton uljen e acidit urinar në serum, (zakonisht <0,4 mg/dl), dhe mbetet parimor në terapinë kronike.

Losartani nuk ka ndikim në refleksat autonome dhe nuk ka efekte të qëndrueshme në norepinefrinën në plazmë.

Tek pacientët me insuficiencën e ventrikulës së majtë, doza prej 25 mg dhe 50 mg e losartanit ka sjell deri te efektet pozitive hemodinamike dhe neurohormonike të cilat janë shprehur me rritjen e indeksit të zemrës dhe uljen e rezistencës kapilare të mushkërive, rezistencës vaskulare sistemike, tensionit arterial mesatar arterial dhe shpejtësisë së punës së zemrës, si dhe uljen e përqëndrimit të aldosteronit dhe norepinefrinën në qarkullim. Paraqitja e hipotensionit tek pacientët me insuficiencën e zemrës ka qenë e varur prej dozës.

Studimet për hipertensionin

Në studimet e kontrolluara klinike, përdorimi i losartanit një herë në ditë tek pacientët me hipertension mesatar dhe të butë sjell deri te ulja e konsiderueshme statistike e tensionit arterik sistolik dhe diastolik. Matja e tensionit arterik 24 orë pas futjes së barit në krahasim me matjet 5 - 6 orë pas futjes së barit, kanë treguar se mbanë efektin hipotenziv gjatë 24 orëve; ritmi normal ditorë i tensionit arterik mbetet i pandryshuar. Ulja e tensionit arterik në fund të intervalit të dozimit është 70 - 80% në krahasim me efektin e tensionit i cili arrihet 5 - 6 orë pas përdorimit të barit.

Ndërprerja e losartanit te pacientët hipertenziv nuk ka sjellur deri te rritja e menjëhershme e tensionit të gjakut (efekti kthyes). Pavarësisht nga ajo që dukshëm zvogëlon tensionin arterik, losartan nuk ka efekt të rëndësishëm klinik në ritmin e zemrës.

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Losartani është njësoj efikas si te femrat edhe te meshkujt, tek të rinjtë (nën 65 vjet) dhe pacientët e moshuar.

Studimi LIFE

Hulumtimi mbi ndërmjetësimin e losartanit në zvogëlimin e rezultateve përfundimtare të hipertensionit, (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension – përdorimi i losartan me qëllim të uljes së hiperetensionit) është i randomizuar, studimi i verbër-i trefishtë me kontrollim aktiv në të cilin kanë marrë pjesë 9193 pacientë hipertenziv të moshës 55 deri 80 vjet me hipertrofinë e majtë ventrikulare të dokumentuar me EKG. Pacientët janë randomizuar në dy grupe të cilët kanë marrë losartan 50 mg një herë në ditë ose atenolol 50 mg një herë në ditë. Te pacientët tek të cilët nuk është arritur ulja e dëshiruar e tensionit arterial (në vlerat < 140/90mmHg) së pari është shtuar hidroklorotiazidi (12,5 mg), dhe pastaj nëse ka qenë e domosdoshme, doza e barit të cilin e kanë marrë (losartani respektivisht atenolol) është rritur në 100 mg një herë në ditë. Antihipertenzivët tjerë, me përjashtim të frenuesve ACE, antagonistëve të receptorëve të angiotenzinës II dhe beta bllokuesve, janë shtuar nëse kjo ka qenë e domosdoshme që të arrihet tensioni arterial i dëshiruar.

Koha mesatare e përcjelljes ka qenë 4,8 vjet

Qëllimi primar ka qenë i përbërë nga morbiditeti dhe mortaliteti kardiovaskular, të matur me zvogëlimin e kombinuar të incidencës të vdekjes kardiovaskulare, sulmit në tru dhe infarktit të miokardit. Tension i gjakut ka qenë dukshëm i zvogëluar, deri në nivelin e ngjajshëm në të grupet. Trajtimi me losartan ka sjell deri te zvogëlimi i rrezikut prej 13,0% ($p=0,021$, 95 % intervali i besueshmërisë 0,77–0,98), në krahasim me pacientët të trajtuar me atenolol të cilët e kanë arritur qëllimin primarë të kombinuar. Kjo kryesisht mund ti përshkruhet zvogëlimit të incidencës të sulmit në tru. Trajtimi me losartan ka zvogëluar rrezikun nga sulmi në tru për 25% në krahasim me atenololin ($p=0,001$ 95% interval ii besueshmërisë 0,63–0,89). Shkalla e vdekjes kardiovaskulare dhe infarktit të miokardit nuk kanë dalluar dukshëm në mes të dy grupeve terapeutike.

Bllokimi i dyfishtë i sistemit renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Dy studime të mëdha, të randomizuara dhe të kontrolluara (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) kanë testuar përdorimin e kombinuar të frenuesve ACE dhe bllokuesve të receptorëve të angiotenzinës II.

ONTARGET është studim i realizuar te pacientët me histori të sëmundjes kardiovaskulare ose cerebrovaskulare ose me diabet të llojit 2 të shoqëruar me dëmtimin e konfirmuar të organeve. VA NEPHRON-D ka qenë studim te pacientët me diabet mellitus lloji 2 dhe nefropati diabetike.

Këto studime nuk kanë treguar efekte të dobishme me rëndësi në rezultatin renal ose /kardiovaskular dhe mortalitet, përderisa është vërejtur rrezik i shtuar për paraqitjen e hiperkalemisë, dëmtimit akut të veshkëve dhe/ose hipotensionit në krahasim me monoterapinë. Duke marrë parasysh cilësitë e ngjajshme farmakodinamike, këto rezultate gjithashtu janë relevante për frenuesit tjerë ACE dhe bllokuesit e receptorëve të angiotenzinës II.

Prandaj, frenuesit ACE dhe bllokuesit e receptorëve të angiotenzinës II nuk duhet aplikuar njëkohësisht tek pacientët me nefropati diabetike.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) është studim i cili ka qenë i dizajnuar ashtu që të testohet dobia e terapisë së shtuar aliskiren, terapisë standarde me frenuesit ACE ose bllokues tek pacientët me diabet mellitus lloji 2 dhe sëmundjen kronike të veshkëve, sëmundjet kardiovaskulare ose të dyja bashkë. Studimi është ndërprerë më herët për shkak të rrezikut të shtuar për paraqitjen e rezultateve të padëshirura. Vdekja kardiovaskulare dhe sulmi në tru kanë qenë numerikisht shumë më të shpeshtë në grupin me aliskiren se sa në grupin placebo, ndërsa ngjarjet e padëshiruara dhe ngjarjet serioze anësore (hiperkalemia, hipotensioni dhe çrregullimi i funksionit të veshkës) shumë më shpesh janë regjistruar në grupin me aliskiren në krahasim me grupin

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

placebo.

Hidroklortiazidi

Hidroklortiazidi është diuretik tiazid. Mekanizmi i efektit antihipertensiv të diuretikëve tiazid nuk është i njohur në tërësi. Tiazidët ndikojnë në mekanizmat renal tubularë të resorbimit të elektrolitëve, me çka drejtpërdrejtë rritet ekskrecioni i natriumit dhe klorit në sasi përafërsisht të barabarta. Efekti diuretik i hidroklortiazidit zvogëlon volumin e plazmës, rritë aktivitetin e reninës në plazmë dhe rritë sekrecionin e aldosteronit, me pasojën e rritjes së humbjes urinare të kaliumit dhe bikarbonatit, si dhe zvogëlimin e kaliumit në serum.

Lidhja renin-aldosteron realizohet me angiotensinën II dhe për këtë përdorimi i njëkohshëm i antagonistëve receptor të angiotensinës II synon ta kthejë humbjen e kaliumit i cili është i lidhur me diuretikët tiazid.

Pas përdorimit oral, diureza fillon në afatin prej 2 orës, maksimale është në atë prej rreth 4 orë dhe zgjatë rreth 6 deri 12 orë.

Efekti antihipertensiv zgjatë edhe deri 24 orë.

Kanceri jomelanom i lëkurës

Në bazë të të dhënave në dispozicion nga studimet epidemiologjike, është vërejtur lidhshmëria e varur kumulative ndërmjet HCTZ dhe NMSC. Një studim i cili e ka përfshirë popullatën prej 71.533 raste BCC dhe 8.629 raste SCC të cilët janë përgjigjur 1.430.833, respektivisht 172.462 kontrolle të popullsisë. Përdorimi i lartë HCTZ (≥ 50.000 mg kumulative) ka qenë i lidhur me raportin e gjasave OR të përshtatur prej 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) për BCC dhe 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) për SCC. Është vërejtur raporti i qartë i përgjigjes së dozës kumulative edhe për BCC edhe për SCC. Studimi i dytë ka treguar lidhshmërinë e mundshme ndërmjet kancerit të zgavrës së gojës (SCC) dhe ekspozimit HCTZ: 633 raste të kancerit të zgavrës së gojës janë krahasuar me 63.067 kontrolle të popullsisë, duke shfrytëzuar strategjinë e shkaktimit të rrezikut. Raporti kumulativ i përgjigjes ndaj dozës është treguar me OR të përshtatur 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) i cili rritet në OR 3,9 (3,0-4,9) për përdorim të lartë (~ 25.000 mg) dhe OR 7,7 (5,7-10,5) për dozën kumulative më të lartë (~ 100.000 mg) (shih seksionin 4.4).

5.2 Të dhënat farmakokinetike

Resorbimi

Losartan

Pas përdorimit oral, losartan resorbohet mirë dhe iu nënshtrohet metabolizmit pas kalimit të parë nëpër mëlçi, me çrast krijohet metaboliti aktiv i acidit karboksilik, si dhe metabolitët tjerë joaktiv. Biodisponueshmëria sistematike e losartanit në formë të tabletës është përafërsisht 33%. Përqëndrimi maksimal i losartanit dhe metabolitit të tij aktiv arrihet, mesatarisht, pas 1 ore, respektivisht pas 3 - 4 orësh. Nuk ka pasur efekte të rëndësishme klinike në profilin e koncentrimin të losartanit në plazmë kur bari është përdorur me shujta të standardizuara.

Shpërndarja

Losartan

Edhe losartan dhe metaboliti i tij aktiv lidhet $\geq 99\%$ me proteinat e plazmës, para se gjithash për albuminën. Volumi i shpërndarjes të losartanit është 34 litra. Testimet në minjtë kanë treguar se losartani dobët kalon përmes pengesës hematoencefalike.

Hidroklortiazidi

Hidroklortiazidi kalon përmes pengesës placentale, por jo edhe përmes pengesës hematoencefalike dhe ekskretohet në qumështin e nënës.

Biotransformimi

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Losartan

Rreth 14% e aplikimit intravenoz ose oral të losartanit konvertohet në metabolit aktiv. Pas aplikimit oral dhe intravenoz të losartan kaliumit të regjistruar i cili ka të bëjë para së gjithash me izotopin radioaktiv ¹⁴C, radioaktivitetin në plazmën qarkulluese të losartanit dhe metabolitëve aktiv. Konverzioni minimal i losartanit në metabolit aktiv shihet tek rreth 1% e individëve të testuar.

Përveç metabolitit aktiv, formohen edhe metabolitët joaktiv, përfshirë edhe dy metabolitët kryesor të cilët krijohen me hidroksilimin e zinxhirit anësor butyl dhe metabolitit anësor, N-2 tetrazol glukuronidi.

Eliminimi

Losartan

Plazma e klirensit të losartanit dhe metabolitit të tij aktiv është rreth 600 ml/min, respektivisht 50 ml/min. Klirens losartani i veshkëve dhe metaboliti aktiv është rreth 74 ml/min, respektivisht 26 ml/min. Pas aplikimit oral të losartanit, rreth 4% e dozës së futur sekretohet në mënyrë të pandryshueshme përmes urinës, derisa rreth 6% e dozës sekretohet në formë të metabolitit aktiv. Farmakokinetika e losartanit dhe metabolitit aktiv është lineare gjatë përdorimit oral të losartan kaliumit në dozat deri 200 mg. Pas aplikimit oral, plazma e përqëndrimit të losartanit dhe metabolitit të tij aktiv bjen në mënyrë polieksponeciale, me gjysëm terminalin e eliminimit prej 2 orëve, repektivisht 6 - 9 orë. Gjatë aplikimit të dozës prej 100 mg një herë në ditë, as losartani as metaboliti i tij aktiv nuk akumulohen në plazmë në masë të konsiderueshme.

Edhe ekskrecioni biliar edhe urinar i kontribuojnë eliminimit të losartanit dhe metabolitëve të tij.

Pas dozës orale të losartanit ¹⁴C të regjistruar tek njerëzit, rreth 35% e radioaktivitetit është zbuluar në urinë dhe 58% në feces.

Hidroklortiazidi

Hidroklortiazidi nuk metabolizohet, por shumë shpejt eliminohet përmes veshkave. Kur janë përcjellë përqëndrimet në plazmë gjatë së paku 24 orë, gjysmëpjesa e regjistruar e eliminimit në plazmë ka ndryshuar ndërmjet 5,6 dhe 14,8 orë. Së paku 61% e dozës orale eliminohet në formën e pandryshuar gjatë 24 orë.

Karakteristikat tek pacientët

Losartani dhe hidroklortiazidi

Përqëndrimi i losartanit dhe metabolitit të tij aktiv në plazmë dhe resorbimi i hidroklortiazidit tek pacientët hipertensiv të moshuar nuk kanë dalluar dukshëm nga ato të cilat janë vërejtur tek pacientët hipertensiv më të rinjë.

Losartan

Pas përdorimit oral tek pacientët me cirozën e butë deri në të mesme aloholike të mëlçisë, përqëndrimi i Losartanit në plazmë ka qenë 5 herë, ndërsa e metabolitit të tij aktiv 1,7 herë më e madhe se ajo e cila është regjistruar tek vullnetarët e rinjë, të gjinisë mashkullore.

Studimet farmakokinetike kanë treguar se AUC e losartanit tek meshkujt e shëndoshë me prejardhje Japoneze dhe jo-Japoneze nuk është e ndryshme. Mirëpo, duket se AUC i metabolitëve të acidit karboksilik (E-3174) i ndryshëm ndërmjet dy grupeve, me rreth 1,5 herë më i madh eksponimi tek subjektet Japoneze se sa tek subjektet jo-Japoneze. Rëndësia klinike e këtyre rezultateve nuk është e njohur.

As losartani as metabolitët e tij aktiv nuk mund të largohen me hemodializë.

5.3 Të dhënat paraklinike për sigurinë e barit

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Të dhënat paraklinike nuk tregojnë në rrezikshmëri të posaçme për njerëzit në bazë të studimeve konvencionale për potencialin e përgjithshëm farmakologjik, genotoksik dhe kancerogjen. Potenciali toksik i kombinimit të losartanit/hidroklorotiazidit ka qenë i testuar në hulumtimin e toksicitetit kronik të përdorimit oral në kohëzgjatje edhe deri gjashtë muaj tek minjtë dhe qentë. Ndryshimet të cilët janë regjistruar në testimin me këtë kombinim kryesisht mund ti përshkruhen përbërjes së tij, losartanit. Përdorimi i kombinimit losartan/hidroklortiazid ka shkaktuar zvogëlimin e parametrave të rruzave të kuqe (eritrocitët, hemoglobina, hematokriti), rritjen e uresë-N në serum, zvogëlimin e peshës së zemrës (pa korelat histologjik) dhe ndryshimit gastrointestinal (lezionet në mukozë, ulkusi, erozitë, hemoragjia). Nuk ka pasur dëshmi për teratogjenitet tek minjtë ose lepujtë me kombinimin losartan/hidroklorotiazid. Efektet toksike në fetus tek minjtë, për çka dëshmon rritja e butë e brinjëve të shumënumrte në gjeneratën F1, është vërejtur tek femrat të cilat janë trajtuar para edhe gjatë periudhës së gestacionit. Kur është vërejtur në testimet vetëm me losartan, efekti anësor fetal dhe neonatal, përfshirë toksicitetin renal dhe vdekjen e fetusit, janë paraqitur tek femrat gravide të minjëve kur iu është dhënë kombinimi losartan/hidroklorotiazid gjatë periudhës së gestacionit të vonshëm dhe/ose laktacionit.

6. TË DHËNAT FARMACEUTIKE

6.1 Lista e substancave ndihmëse

Bërthama e tabletës:

Amidon i prexhelatinizuar
Celulozë mikrokristaline (E460)
Monohidrat laktoze
Stearat magnezi (E470b)

Film mbështjellësi Lorista H 50 mg/12,5 mg:

Hipromelozë (E464)
Makrogol 4000
Ngjyrë e verdhë kinoline (E104)
Talk (E553b)
Dioksid titani (E171)

Film mbështjellësi Lorista H 100 mg/12,5 mg:

Hipromelozë (E464)
Makrogol 4000
Talk (E553b)
Dioksid titani (E171)

6.2 Inkompatibiliteti

I panjohur.

6.3 Afati i përdorimit

Lorista H 50 mg/12,5 mg: 5 vjet
Lorista H 100 mg/12,5 mg: 5 vjet

6.4 Masat posaçme të paralajmërimit gjatë ruajtjes

Të ruhet në temperaturë deri 30°C.

1.3.1	Losartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Ruajeni në paketimin origjinal të mbrojtur nga lagështia.

6.5 Natyra dhe përmbajtja e ambalazhit

Blister: 28 film tableta të mbështjellura (2 blistera prej 14 tableta), në kuti.

6.6 Masat e posaçme të kujdesit gjatë asgjësimit të materialit

Nuk ka kërkesa të posaçme gjatë asgjësimit.

Çdo bar i papërdorur ose materiali i mbeturinave duhet asgjësuar në përputhje me rregullat lokale në fuqi.

7. BARTËS I AUTORIZIMIT

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slloveni

8. NUMRI(AT) E AUTORIZIMIT

PMA188/24/03/2017, RMA 1309/18/07/2018

9. DATA E AUTORIZIMIT TË PARË DHE DATA E RINOVIMIT TË LEJËS

Data e autorizimit të parë: 22/03/2007, 17/07/2013

Data e ripërtirjes të fundit: 24/03/2017, 18/07/2018

10. DATA E REVIDIMIT TË TEKSTIT

Janar, 2023.