

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lorista H 50 mg/12,5 mg comprimate filmate
Lorista HD 100 mg/25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

50 mg/12,5 mg: Fiecare comprimat filmat conține losartan potasic 50 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

100 mg/25 mg: Fiecare comprimat filmat conține losartan potasic 100 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

	50 mg/12,5 mg	100 mg/25 mg
Lactoză monohidrat (mg/comprimat)	63,13 mg	126,95 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

50 mg/12,5 mg: Comprimatele filmate sunt galbene, ovale, ușor biconvexe, cu o linie mediană pe una din fețe. Linia mediană are rolul de a facilita înghițirea comprimatului și nu de a-l diviza în doze egale.

100 mg/25 mg: Comprimatele filmate sunt galbene, ovale, ușor biconvexe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Lorista H și Lorista HD sunt indicate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la pacienții la care tensiunea arterială sanguină nu este controlată adecvat prin monoterapia cu losartan sau hidroclorotiazidă.

4.2 Doze și mod de administrare

Hipertensiune arterială

Asocierea de losartan și hidroclorotiazidă (HCTZ) nu este recomandată ca terapie inițială, ci numai la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat prin monoterapia cu losartan potasic sau hidroclorotiazidă.

Se recomandă ajustarea dozelor componentelor individuale (losartan și hidroclorotiazidă).

Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat, poate fi luată în considerare trecerea directă de la monoterapie la administrarea combinației în doze fixe.

Doza uzuală recomandată de întreținere cu losartan/hidroclorotiazida este de 1 comprimat Lorista H (losartan 50 mg/HCTZ 12,5 mg) o dată pe zi. La pacienții care nu reacționează adecvat la Lorista H, doza poate fi crescută la 1 comprimat Lorista HD (losartan 100 mg/HCTZ 25 mg), o dată pe zi. Doza maximă este de 1 comprimat Lorista HD 100 mg/25 mg, o dată pe zi.

În general, efectul antihipertensiv maxim este atins la 3-4 săptămâni după inițierea tratamentului.

Utilizarea la pacienți cu insuficiența renală și la pacienți hemodializați

La pacienții cu insuficiență renală moderată (de exemplu, cu clearance-ul creatininei 30-50 ml/min), nu este necesară ajustarea inițială a dozei. Comprimatele cu conținut de losartan și hidroclorotiazidă nu sunt recomandate la pacienții hemodializați. Comprimatele de losartan/HCTZ nu trebuie utilizate la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min) (vezi pct. 4.3).

Utilizarea la pacienții cu hipovolemie

Depleția de volum plasmatic și/sau sodiu trebuie corectată înaintea administrării de losartan/HCTZ.

Utilizarea la pacienții cu insuficiența hepatică

Lorista H și Lorista HD sunt contraindicate la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3.).

Persoane vârstnice

La pacienții vârstnici, de obicei, nu este necesară ajustarea dozelor.

Copii și adolescenți

La copii și adolescenți (< 18 ani) nu există experiență clinică. De aceea, asocierea losartan/hidroclorotiazidă nu trebuie administrată la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Lorista H, Lorista HD pot fi administrate împreună cu alte antihipertensive (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

Lorista H, Lorista HD comprimate trebuie înghițite cu un pahar cu apă.

Lorista H, Lorista HD pot fi administrate cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la losartan, substanțe derivate de sulfonamidă (ca hidroclorotiazida) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipokaliemie sau hipercalcemie refractară la tratament.
- Insuficiență hepatică severă; colestază și tulburări obstructive biliare.
- Hiponatremie refractară la tratament.
- Hiperuricemie/gută simptomatice.
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Insuficiență renală severă (cu clearance-ul creatininei <30 ml/min)
- Anurie.
- Administrarea concomitentă a Lorista H, Lorista HD cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Losartan

Angioedem

Pacienții cu antecedente de angioedem (edemul feței, buzelor, laringelui și/sau limbii) trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.8).

Hipotensiune arterială și hipovolemie

Hipotensiunea arterială simptomatică, în special după doza inițială, poate apărea la pacienții cu hipovolemie și/sau hiponatremie după terapie diuretică intensă, restricție alimentară de sare, diaree sau vărsături.

Aceste stări clinice trebuie corectate înaintea administrării asocierii de losartan/hidroclorotiazidă (vezi pct. 4.2. și 4.3.).

Tulburarea echilibrului electrolitic

Dezechilibrul electrolitic este frecvent la pacienții cu insuficiență renală, cu sau fără diabet zaharat și necesită tratament. De aceea, trebuie monitorizate atent concentrațiile plasmatiche ale potasiului și valorile clearance-ului creatininei; în special trebuie monitorizați atent pacienții cu insuficiență cardiacă și clearance-ului creatininei cu valori de 30-50 ml/min.

Nu este recomandată utilizarea concomitentă de diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu și înlocuitori de sare care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește potasiul seric (de exemplu, produse care conțin trimetoprim) cu losartan / hidroclorotiazidă (vezi pct. 4.5).

Disfuncție hepatică

Pe baza datelor farmacocinetice, care demonstrează creșterea semnificativă a concentrațiilor plasmatiche ale losartanului la pacienții cu ciroză hepatică, asocierea losartan/hidroclorotiazidă trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu istoric de insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu sunt date referitoare la utilizarea losartanului la pacienții cu insuficiență hepatică severă. De aceea, asocierea losartan/hidroclorotiazidă este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct.4.2, 4.3 și 5.2).

Disfuncție renală

Ca urmare a inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, au fost raportate tulburări ale funcției renale, inclusiv insuficiență renală (în particular, la pacienții a căror funcție renală este dependentă de sistemul renină-angiotensină-aldosteron, cum sunt cei cu insuficiență cardiacă severă sau disfuncție renală preexistentă).

Similar altor medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, la pacienții cu stenoză bilaterală de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional au fost, de asemenea, raportate creșteri ale uremiei și creatininemiei; aceste tulburări ale funcției renale pot fi reversibile la întreruperea tratamentului. Losartanul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu stenoză bilaterală de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional.

Transplant renal

Nu sunt date clinice la pacienți cu transplant renal recent.

Hiperaldosteronism primar

În general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund la medicamentele antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, utilizarea de losartan/hidroclorotiazidă nu este recomandată.

Boală coronariană și boală cerebrovasculară

Similar altor antihipertensive, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu ischemie cardiacă sau boală cerebrovasculară poate determina infarct de miocard sau accident vascular cerebral.

Insuficiență cardiacă

Similar utilizării altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, la pacienții cu insuficiență cardiacă, cu sau fără insuficiență renală, există riscul apariției hipotensiunii arteriale severe și a insuficienței renale (deseori, acută).

Stenoză valvulară aortică și mitrală, cardiomiopatie obstructivă hipertrofică

Similar utilizării altor vasodilatatoare, la pacienți cu stenoză valvulară aortică și mitrală sau cardiomiopatie obstructivă hipertrofică este necesară precauție specială.

Diferențe etnice

După cum a fost observat și în cazul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, losartanul și alți antagoniști ai angiotensinei par mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la populația de rasă neagră, decât la populația de rasă non-neagră, posibil datorită prevalenței mai mari a hipertensivilor cu renină scăzută în populația de rasă neagră.

Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (ARAI) nu trebuie început în timpul sarcinii. În cazul în care continuarea tratamentului cu ARAII nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Hidroclorotiazidă

Hipotensiune arterială și dezechilibru electrolitic/hidric

Similar oricărei terapii antihipertensive, la unii pacienți poate apărea hipotensiune simptomatică. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor clinice ale dezechilibrului hidric sau electrolitic, cum sunt hipovolemia, hiponatremia, alcaloza hipocloremică, hipomagnezemia sau hipokaliemia, care pot apărea datorită unei diarei sau vărsături intercurrente. La acești pacienți se recomandă monitorizarea electrolitemiei la intervale regulate. La pacienții edematoși, în condițiile caniculei, poate apărea hiponatremie de diluție.

Efecte metabolice și endocrine

Tratamentul cu tiazide poate scădea toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozelor antidiabeticelor, inclusiv insulină (vezi capitolul 4.5).

În timpul tratamentului cu tiazide, diabetul zaharat latent poate deveni manifest.

Tiazidele pot scădea excreția calciului în urină, provocând creșteri moderate și trecătoare ale concentrațiilor plasmatică ale calciului. O hipercalcemie considerabilă poate fi o manifestare a unui hiperparatiroidism latent. Înainte de efectuarea unor teste paratiroidiene, tratamentul cu tiazide va fi întrerupt.

Tratamentul cu diuretice tiazidice poate fi asociat unor creșteri ale nivelelor colesterolului și trigliceridelor. La anumiți pacienți, tratamentul cu diuretice tiazidice poate precipita hiperuricemia și/sau guta. Datorită faptului că losartanul scade concentrațiile plasmatică ale acidului uric, losartanul, în asociere cu hidroclorotiazida atenuează hiperuricemia indusă de diuretic.

Insuficiență hepatică

Tiazidele trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu disfuncție hepatică sau boală hepatică progresivă, deoarece pot determina colestază intrahepatică și, datorită tulburărilor minore ale echilibrului hidro-electrolitic, pot precipita coma hepatică.

Asocierea losartan/hidroclorotiazidă este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Cancer de piele non-melanom

Un risc crescut de cancer de piele non-melanom (CPNM)

[carcinom cu celule bazale (CCB) și carcinom cu celule scuamoase (CCS)] a fost observat la expunerea la doza cumulativă crescândă de hidroclorotiazidă (HCTZ), în două studii epidemiologice în baza Registrului Național Danez al Cancerului. Acțiunea de fotosensibilizare a HCTZ ar putea acționa ca un posibil mecanism pentru CPNM.

Pacienții care administrează HCTZ trebuie informați cu privire la riscul de CPNM și trebuie sfătuiți să-și verifice regulat pielea cu privire la orice leziuni noi și să raporteze prompt orice leziuni cutanate suspecte. Măsuri preventive posibile, cum ar fi expunerea limitată la lumina soarelui și razele UV și, în caz de expunere, o protecție adecvată, trebuie recomandată pacienților pentru a reduce la minimum riscul de cancer de piele.

Leziunile cutanate suspecte trebuie examinate prompt, inclusiv examinarea histologică a biopsiilor. De asemenea, poate fi necesar reevaluarea utilizării HCTZ la pacienții care au prezentat anterior CPNM (a se vedea, de asemenea, pct.4.8).

Toxicitate respiratorie acută:

După administrarea de hidroclorotiazidă, au fost raportate cazuri severe foarte rare de toxicitate respiratorie acută, inclusiv sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA). Edemul pulmonar se dezvoltă de obicei în câteva minute până la ore după administrarea de hidroclorotiazidă. La debut, simptomele includ dispnee, febră, deteriorare pulmonară și hipotensiune arterială. Dacă se suspectează diagnosticul de SDRA, Lorista H și Lorista HD trebuie retras și administrat tratamentul adecvat. Hidroclorotiazida nu trebuie administrată la pacienții care au prezentat anterior SDRA după administrarea de hidroclorotiazidă.

Efuzie coroidală, miopie acută și glaucom secundar cu unghi închis

Sulfonamida sau derivate de medicamente sulfonamide pot provoca o reacție idiosincronică rezultând în efuzie coroidală cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ un debut acut, cu scăderea acuității vizuale sau durere oculară, care apar de obicei la interval de ore până la o săptămână de la inițierea tratamentului. Netratat, glaucomul acut cu unghi închis poate duce la pierderea permanentă a vederii

Prima măsură terapeutică este întreruperea cât mai rapide posibil a administrării medicamentului. Dacă tensiunea oculară nu poate fi controlată, poate fi luat în considerare un tratament medical sau chirurgical prompt. Factorii de risc pentru apariția glaucomului acut cu unghi închis pot include un istoric al utilizării sulfonamidelor sau alergie la penicilină.

Altele

La pacienții ce utilizează tiazide poate apărea o reacție de hipersensibilitate, indiferent dacă au sau nu istoric alergic sau de astm bronșic. După folosirea tiazidicelor s-au raportat exacerbări sau activări ale lupusului eritematos sistemic.

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, nu trebuie să utilizeze acest medicament (vezi pct. 6.1).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Losartan

S-a raportat că rifampicina și fluconazolul reduc concentrațiile metabolitului activ. Consecințele clinice ale acestor interacțiuni nu au fost evaluate.

Similar utilizării altor blocante ale angiotensinei II sau efectelor sale, administrarea concomitentă de diuretice ce economisesc potasiul (spironolactonă, triamteren, amilorid), suplimente de potasiu, substituenți de sare cu potasiu, sau alte medicamente care pot crește potasiul seric (de exemplu, produse care conțin trimetoprim) pot produce creșterea potasemiei. Administrarea concomitentă nu este recomandată.

Similar altor medicamente care afectează excreția de sodiu, excreția litiului poate fi scăzută. De aceea, în cazul administrării concomitente de săruri de litiu și antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, trebuie monitorizată cu atenție litemia.

La administrarea concomitentă a antagoniștilor angiotensinei II cu AINS (adică inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic în doze antiinflamatoare) și AINS neselective, poate apărea atenuarea efectului antihipertensiv. Utilizarea concomitentă de antagoniști ai angiotensinei II sau diuretice cu AINS poate duce la un risc crescut de deteriorare a funcției renale, inclusiv o posibilă insuficiență renală acută, precum și o creștere a potasiului seric, în special la pacienții cu disfuncție renală preexistentă. Combinația trebuie administrată cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după inițierea tratamentului asociat și, ulterior, periodic.

La unii pacienți cu funcție renală compromisă, care sunt tratați cu antiinflamatorii nesteroidiene, inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei 2, administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor de angiotensină II poate agrava suplimentar funcția renală. Aceste efecte sunt, de obicei, reversibile.

Datele din studiile clinice au demonstrat, că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin utilizarea combinată a inhibitorilor ECA, blocantelor receptorilor angiotensinei II sau aliskiren este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum ar fi hipotensiune arterială, hiperkaliemie și scăderea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu utilizarea unui singur medicament cu acțiune asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Alte medicamente care determină hipotensiune arterială, cum sunt antidepresivele triciclice, antipsihoticele, baclofen, amifostină: utilizarea concomitentă poate avea, ca efect principal sau secundar, creșterea riscului de hipotensiune arterială.

Sucul de grepfrut conține componente care inhibă enzimele CYP450 și poate scădea concentrația metabolitului activ al losartanului, ceea ce poate reduce efectul terapeutic. Consumul de suc de grepfrut trebuie evitat în timp ce luați comprimate de losartan/HCTZ.

Hidroclorotiazidă

În cazul tratamentului asociat diureticele tiazidice pot interacționa cu următoarele medicamente:

Alcool, babilurice, opioide sau antidepresive
Poate apărea potențarea hipotensiunii ortostatice.

Antidiabetice (orale și insulină)

Tratamentul cu o tiazidă poate afecta toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozelor de medicament antidiabetic. Metformina trebuie utilizată cu precauție, datorită riscului de acidoză lactică indusă de posibila insuficiență renală funcțională determinată de hidroclorotiazidă.

Alte antihipertensive
Efecte aditive.

Rășini de colestiramină și colestipol

În prezența rășinilor schimbătoare de anioni, absorbția hidroclorotiazidei este redusă. O doză unică de colestiramină sau colestipol poate lega hidroclorotiazida, reducând absorbția acesteia din tractul gastrointestinal cu 85, respectiv 43%.

Corticosteroizi, ACTH

Depleție intensificată a electroliților, în particular hipokaliemie.

Amine presoare (de exemplu, adrenalină)

Poate apărea o reducere a răspunsului la amine presoare, dar nu atât încât să ducă la utilizare contraindicată a acestora.

Relaxante musculare nedepolarizante (de exemplu, tubocurarină)

Creștere posibilă a susceptibilității la relaxantele musculare.

Litiu

Diureticele scad clearance-ul renal al litiului, crescând riscul de toxicitate; nu se recomandă utilizarea concomitentă.

Medicamente utilizate în tratamentul gutei (probenecid, sulfpirazonă și alopurinol)

Poate fi necesară ajustarea dozelor de uricosuric, deoarece hidroclorotiazida poate crește nivelul plasmatic al acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau sulfpirazonă. Administrarea concomitentă a tiazidelor poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

Anticolinergice (de exemplu, atropină, biperiden)

Creșterea biodisponibilității diureticelor tiazidice, prin scăderea motilității gastrointestinale și a vitezei de golire a stomacului.

Citotoxice (de exemplu, ciclofosfamidă, metotrexat)

Tiazidele pot reduce excreția renală a medicamentelor citotoxice și potențează efectul mielosupresiv al acestora.

Salicilați

În cazul utilizării dozelor mari de salicilați, administrarea hidroclorotiazidei poate crește efectul toxic al salicilaților asupra sistemului nervos central.

Metildopa

Există rapoarte izolate de anemie hemolitică în cazul utilizării concomitente de hidroclorotiazidă și metildopa.

Ciclosporină

Tratamentul concomitent cu ciclosporină poate crește riscul hiperuricemiei și al complicațiilor de tipul gutei.

Glicozide digitalice

Hipokaliemia sau hipomagnezemia induse de tiazide pot favoriza debutul aritmiilor cardiace induse de digitalice.

Medicamente al căror efect este afectat de tulburările potasemiei

Se recomandă monitorizarea periodică a potasemiei și ECG în cazul administrării losartan/hidroclorotiazidă concomitent cu medicamente al căror efect este afectat de tulburările potasemiei (de exemplu, glicozidele digitalice și antiaritmicele) și cu medicamentele care induc torsada vârfurilor (tahicardie ventriculară) (incluzând unele antiaritmice), hipokaliemia fiind factor favorizant al torsadei vârfurilor (tahicardie ventriculară):

- antiaritmice de clasă Ia (de exemplu, chinidină, hidrochinidină, disopiramidă).
- antiaritmice de clasă III (de exemplu, amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă).
- unele antipsihotice (de exemplu, tioridazină, clorpromazină, levomepromazină, trifluoperazină, ciamemazină, sulpiridă, sultopridă, amisulpridă, tiapridă, pimozidă, haloperidol, droperidol).
- altele (de exemplu, bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină i.v., halofantrină, mizolastină, pentamidină, terfenadină, vincamină i.v.).

Săruri de calciu

Diureticele tiazidice pot crește nivelele plasmatice ale calciului, prin scăderea excreției. Dacă trebuie utilizate suplimente de calciu, este necesară monitorizarea calcemiei, iar dozele se vor ajusta adecvat.

Interacțiuni cu testele de laborator

Tiazidele pot afecta testele funcționale paratiroidiene, datorită efectelor asupra metabolismului calciului (vezi pct. 4.4).

Carbamazepină

Risc de hiponatremie simptomatică. Este necesară monitorizare clinică și biologică.

Substanțe de contrast iodate

În cazul deshidratării induse de diuretic, există un risc crescut de insuficiență renală acută, în special în cazul utilizării dozelor crescute de substanțe de contrast iodate.

Pacienții trebuie rehidratați înaintea de administrarea substanțelor de contrast iodate.

Amfotericină B (parenteral), corticosteroizi, ACTH, laxative stimulante sau glicirizină (din lemn dulce)

Hidroclorotiazida poate agrava tulburarea echilibrului electrolitic, în particular hipokaliemia.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (ARAI):

Utilizarea ARAII nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4).
Utilizarea ARAII în al doilea și al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Deși dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente, cu toate acestea, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. Deși nu sunt disponibile date epidemiologice controlate cu privire la riscul asociat utilizării ARAII, pentru această clasă de medicamente pot exista riscuri asemănătoare. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, paciențele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ.

Se cunoaște faptul că expunerea la tratamentul cu ARAII în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină induce efecte fetotoxice la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârziere în osificarea craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la ARAII a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Nou născuții și sugarii ale căror mame au utilizat ARAII trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi de asemenea pct. 4.3 și 4.4).

Hidroclorotiazidă:

Există date limitate asupra utilizării hidroclorotiazidei în sarcină, în special în primul trimestru. Datele obținute din studiile cu animale sunt insuficiente.

Hidroclorotiazida trece bariera placentară. Datorită mecanismului de acțiune farmacologică al hidroclorotiazidei, utilizarea acesteia în al doilea și al treilea de sarcină poate afecta circulația fetoplacentară și poate determina efecte fetale și neonatale, cum sunt icterul, dezechilibrul electrolitic și trombocitopenia.

Hidroclorotiazidă nu trebuie utilizată în edemele gestaționale, hipertensiunea arterială gestațională sau preeclampsie, datorită riscului de hipovolemie și hipoperfuzie placentară, fără efect benefic asupra evoluției bolii.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la gravide, cu excepția cazurilor rare în care nu se poate utiliza alt tratament.

Alăptarea

Antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (ARAI):

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea asocierii losartan/hidroclorotiazidă în timpul alăptării, utilizarea nu se recomandă și este de preferat ca în această perioadă să se utilizeze tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite în timpul alăptării, în special în cazul alăptării nou-născutului sau prematurului.

Hidroclorotiazidă:

Hidroclorotiazida este excretată în laptele uman în cantitate redusă. Tiazidele administrate în doze mari care determină diureză intensă, pot inhiba secreția laptelui. Utilizarea losartan/hidroclorotiazidă în timpul alăptării nu este recomandată. Dacă losartan/hidroclorotiazidă trebuie utilizat în timpul alăptării, dozele trebuie să fie cât mai scăzute posibil.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii asupra influenței medicamentului asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Totuși, când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje, trebuie reținut că la utilizarea medicamentelor antihipertensive, în special la inițierea tratamentului și la creșterea dozelor, ocazional pot apărea amețeli și somnolență.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate mai jos unde este cazul, pe clase de sisteme de organe și în funcție de frecvență, conform următoarei convenții:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ la $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10000$ la $< 1/1000$)
- Foarte rare ($< 1/10000$),
- Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descreșterii severității.

În studiile clinice cu losartan potasic și hidroclorotiazidă, nu s-au observat reacții adverse specifice acestei combinații de substanțe. Reacțiile adverse apărute au fost restricționate către cele observate anterior la utilizarea losartan potasic și/sau hidroclorotiazidă.

În studiile clinice controlate pentru HTA esențială, singura reacție adversă dependentă de medicament a fost amețea, cu o incidență $\geq 1\%$ decât placebo la pacienții tratați cu losartan și hidroclorotiazidă.

De rând cu aceste reacții, mai sunt și alte reacții adverse raportate după introducerea pe piață a medicamentului, după cum urmează:

Sistemul de clase de organe	Reacție adversă	Frecvența
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Hepatită	Rare
<i>Investigații daignostice</i>	Hiperpotasemie, creșteri ale ALT	Rare

Reacțiile adverse observate la utilizarea componentelor individuale și care, potențial, pot apare ca reacții adverse ale asocierii losartan/hidroclorotiazidă sunt următoarele:

Losartan

Sistemul de clase de organe	Reacție adversă	Frecvența
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Anemie, purpura Henoch-Schlonlein, echimoze, hemoliză	Mai puțin frecvente
	trombocitopenie	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări cardiace</i>	Hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, sternalgie, angină pectorală, bloc AV de grad II, AVC, eveniment cerebrovascular, infarct de miocard, palpitații, aritmii (fibrilație atrială, bradicardie sinusală, tahicardie, tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară).	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	Vertij, tinitus.	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări oculare</i>	Vedere încețoșată, senzație de arsuri/întepături oculare, conjunctivită, scăderea acuității vizuale.	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	Durere abdominală, greață, diaree, dispepsie.	Frecvente
	Constipație, dureri dentare, xerostomie, flatulență, gastrită, vărsături, constipație	Mai puțin frecvente
	Pancreatită	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări generale și la locul de administrare</i>	Astenie, oboseală, dureri toracice	Frecvente
	Edem facial, edem, febră	Mai puțin frecvente
	Simptome de tip gripal, stare de rău	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Tulburări ale funcției hepatice	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Hipersensibilitate: reacții anafilactice, angioedem, inclusiv tumefierea laringelui și glotei, cauzând obstrucția căilor respiratorii și/sau tumefierea feței, buzelor, faringelui și/sau limbii; la unii din acești pacienți angioedemul a fost raportat în trecut în asociere cu administrarea altor medicamente, inclusiv inhibitori ECA	Rare
<i>Tulburări de metabolice și de nutriție</i>	Anorexie, gută	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Crampe musculare, dureri dorsale, dureri ale membrelor inferioare, mialgie	Frecvente
	dureri ale brațelor, inflamație articulară, dureri ale genunchiului, dureri osteomusculare, dureri ale umărului, rigiditate musculară, artralгии, artrită, coxalgie, fibromialgie, slăbiciune musculară	Mai puțin frecvente
	Rabdomioliză	Cu frecvență necunoscută
	Cefalee, amețeli	Frecvente

<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Nervozitate, parestezii, neuropatie periferică, tremor, migrenă, sincopă.	Mai puțin frecvente
	disgeuzie	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări psihice</i>	Insomnie	Frecvente
	Anxietate, tulburări anxioase, panică, confuzie, depresie, vise anormale, tulburări de somn, somnolență, tulburări de memorie	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	Afectare a funcției renale, insuficiență renală	Frecvente
	Nicturie, polakiurie, infecții ale tractului urinar	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	Scăderea libido-ului, disfuncție erectilă/impotență	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Tuse, infecții de tract respirator superior, congestie nazală, sinuzită, tulburări ale sinusurilor	Frecvente
	Disconfort faringian, faringită, laringită, dispnee, bronșită, epistaxis, rinită, congestie respiratorie	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Alopecie, dermatită, piele uscată, eritem, eritem facial, fotosensibilitate, prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie, transpirații	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări vasculare</i>	Vasculită	Mai puțin frecvente
	efecte ortostatice legate de doză	Cu frecvență necunoscută
<i>Investigații diagnostice</i>	Hiperpotasemie, scăderea ușoară a hematocritului și a hemoglobinemiei, hipoglicemie .	Frecvente
	Creșterea ușoară a uremiei și creatininemiei serice	Mai puțin frecvente
	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice și a bilirubinemiei	Foarte rare
	Hiponatremie	Cu frecvență necunoscută

Hidroclorotiazidă

Sistemul de clase de organe	Reacție adversă	Frecvența
Neoplasme benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)	Cancer de piele non-melanom (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase) ¹	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Agranulocitoză, anemie aplastică, anemie hemolitică, leucopenie, purpură, trombocitopenie	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Reacții anafilactice	Rare

<i>Tulburări de metabolice și de nutriție</i>	Anorexie, hiperglicemie, hiperuricemie, hipokaliemie, hiponatriemie	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări psihice</i>	Insomnie	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Cefalee	Frecvente
<i>Tulburări oculare</i>	Vedere încețoșată tranzitorie, xantopsie	Mai puțin frecvente
	Efuzie coroidală, miopie acută, glaucom acut cu unghi închis	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări vasculare</i>	Angeită necrozantă (vasculită, vasculită cutanată)	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Tulburări respiratorii, inclusiv pneumonie și edem pulmonar	Mai puțin frecvente
	sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA) (vezi pct 4.4)	Foarte rare
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	Sialoadenită, spasme, iritații gastrice, greață, vărsături, diaree, constipație	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Icter (colestază intrahepatică), pancreatită	Mai puțin frecvente
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Fotosensibilitate, urticarie, necroză epidermică toxică	Mai puțin frecvente
	Lupus eritematos cutanat	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Crampe musculare	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	Glicozurie, nefrită interstițială, disfuncție renală, insuficiență renală	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări generale și la locul de administrare</i>	Febră, amețeli	Mai puțin frecvente

¹ Cancer de piele non-melanom: Pe baza datelor disponibile din studii epidemiologice, s-a observat o asociere cumulativă dependentă de doză între hidroclorotiazidă și CPNM (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amdm.gov.md sau prin e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md.

4.9 Supradozaj

Nu există informații specifice disponibile despre tratamentul supradozării cu asocierea losartan/hidroclorotiazidă.

Tratamentul este simptomatic și suportiv.

Tratamentul cu asocierea losartan/hidroclorotiazidă trebuie întrerupt, iar pacientul va fi pus sub supraveghere medicală atentă.

Măsurile sugerate includ inducerea vărsăturilor, dacă ingestia a avut loc recent, corectarea deshidratării, dezechilibrului electrolitic, comei hepatice și hipotensiunii arteriale prin proceduri stabilite.

Losartan

Există date clinice limitate asupra supradozării la om. Manifestările cele mai probabile ale supradozării pot fi hipotensiunea arterială și tahicardia, poate apăsarea și bradicardia, datorată stimulării parasimpatice (vagale). În caz de apariție a hipotensiunii simptomatice, se va iniția tratament suportiv. Nici losartanul și nici metabolitul său activ nu sunt eliminați prin hemodializă.

Hidroclorotiazidă

Simptomele și semnele clinice cele mai frecvente sunt cele care rezultă din pierderea de electroliți (hipopotasemie, hipocloremie, hiponatriemie) și din deshidratare, datorată diurezei excesive. În caz de administrare concomitentă de digoxină, hipopotasemia poate potența aritmiile cardiace.

Gradul de eliminare a hidroclorotiazidei prin dializă nu a fost stabilit.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști de angiotensină II și diuretice, codul ATC: C09DA01

Losartan-Hidroclorotiazidă

S-a demonstrat că substanțele active din Lorista H și Lorista HD exercită efecte aditive de reducere a tensiunii arteriale, reducând-o într-o măsură mai mare decât componentele individuale. Acest efect este considerat un rezultat al acțiunii complementare a celor două componente. Ulterior, ca rezultat al efectului diuretic, hidroclorotiazida crește activitatea reninei plasmatice, crește secreția de aldosteron, scade potasemia și crește nivelele angiotensinei II. Administrarea losartanului blochează toate efectele importante fiziologice ale angiotensinei II și, prin inhibarea aldosteronului, poate tinde să reducă pierderile de potasiu asociate cu diureticul.

S-a demonstrat, că losartan posedă un efect uricozuric moderat și tranzitoriu. S-a stabilit că hidroclorotiazida determină o creștere moderată a nivelelor acidului uric, iar asocierea losartan/hidroclorotiazidă tinde să reducă hiperuricemia indusă de diuretic.

Efectul antihipertensiv al asocierii losartan/hidroclorotiazidă persistă 24 ore. În studiile clinice pe o durată de cel puțin 1 an s-a observat că efectul antihipertensiv a fost stabil la continuarea terapiei. În pofida scăderii considerabile a tensiunii arteriale, administrarea asocierii losartan/hidroclorotiazidă nu a avut vreun efect clinic semnificativ asupra frecvenței cardiace. În studiile clinice, după 12 săptămâni de tratament cu losartan 50 mg/hidroclorotiazidă 12,5 mg, tensiunea diastolică, măsurată în poziție șezândă înainte de administrarea medicamentului, a fost redusă în medie cu 13,2 mm Hg.

Combinăția losartan/hidroclorotiazidă este eficientă în reducerea tensiunii arteriale atât la pacienții femei, cât și la bărbați, fără diferențe rasiale, de vârstă (<65 ani sau la vârstnici >65 ani) și este eficientă în hipertensiunea arterială de toate gradele.

Losartan

Losartan este un produs de sinteză, antagonist oral al receptorilor de angiotensină II (tip AT1). Angiotensina II, un vasoconstrictor puternic, este hormonul principal al sistemului renină-angiotensină și un factor important în fiziopatologia hipertensiunii arteriale. Angiotensina II se leagă de receptorul AT1, prezent în majoritatea țesuturilor (de exemplu, mușchii netezi vasculari, suprarenale, rinichi și inimă) și induce câteva reacții biologice importante, inclusiv vasoconstricție și eliberarea de aldosteron. Angiotensina II stimulează, de asemenea, proliferarea celulelor musculaturii netede. Losartanul blochează selectiv receptorii AT1. *In vitro* și *in vivo* losartanul, la fel ca și metabolitul său farmacologic activ, derivat de acid carboxilic E-3174, blochează toate efectele fiziologice importante ale angiotensinei II, indiferent de sursă și metodă de sinteză.

Losartan nu are efect agonist și nu blochează alți receptori hormionali sau canale de ioni ce prezintă importanță în reglarea cardiovasculară. În plus, losartanul nu inhibă ECA (kininaza II), enzima responsabilă de descompunerea bradikininei. Astfel, nu apare o creștere a reacțiilor adverse mediate de bradikinină.

În timpul administrării de losartan, datorită lipsei feed-back-ului negativ al angiotensinei II asupra secreției de renină, crește activitatea plasmatică a reninei (APR). Creșterea APR conduce la o creștere a angiotensinei II în plasmă. În pofida acestei creșteri, activitatea antihipertensivă și scăderea concentrațiilor plasmatice ale aldosteronului persistă, ceea ce indică eficacitatea blocării receptorilor angiotensinei II. După întreruperea tratamentului cu losartan, APR și angiotensina II revin la valorile inițiale într-o perioadă de 3 zile.

Atât losartanul, cât și metabolitul său activ principal posedă o afinitate mult mai mare pentru receptorul AT1, decât pentru receptorul AT2. Metabolitul activ are o acțiune mai puternică de 10 până la 40 de ori decât losartanul, la greutate echivalentă.

Într-un studiu conceput special pentru a evalua frecvența tusei la pacienții tratați cu losartan, în comparație cu pacienții tratați cu IECA, s-a dovedit că frecvența tusei raportată de către pacienții tratați cu losartan sau hidroclorotiazidă a fost similară și considerabil mai mică decât la pacienții tratați cu IECA. În plus, analiza generală a 16 studii clinice dublu-orb, cu 4131 pacienți, frecvența tusei raportate spontan la pacienții tratați cu losartan a fost similară (3,1%) ca la grupul tratat cu placebo (2,6%) sau hidroclorotiazidă (4,1%), în timp ce în grupul tratat cu IECA a fost de 8,8%.

La pacienții hipertensivi non-diabetici, cu proteinurie, administrarea de losartan potasic a redus semnificativ proteinuria, excreția fracționată de albumină și IgG. Losartan menține rata filtrării glomerulare și reduce fracția de filtrare. În general, losartanul determină scăderea uricemiei (valori normale <0,4 mg/dl), care se menține și în timpul tratamentului îndelungat.

Losartan nu afectează reflexele autonome și nu are efect permanent asupra noradrenalinei plasmatice.

La pacienții cu insuficiență ventriculară stângă, losartan în doze de 25 mg și 50 mg determină efecte hemodinamice și neurohormonale pozitive, caracterizate prin creșterea indexului cardiac și scăderea presiunii capilare pulmonare, scăderea rezistenței vasculare sistemice, a tensiunii arteriale medii sistemice și a frecvenței cardiace, precum și o reducere a nivelelor circulante ale aldosteronului și, respectiv, norepinefrinei.

La pacienții cu insuficiență cardiacă, apariția hipotensiunii arteriale a fost dependentă de doză.

Studii asupra hipertensiunii arteriale

În studiile clinice controlate, administrarea unei doze zilnice de losartan la pacienții cu HTA esențială ușoară până la moderată, a produs o scădere statistic semnificativă a tensiunii arteriale sistolice și diastolice. Măsurarea tensiunii arteriale în momentul de activitate minimă (la 24 ore de la administrare), comparată cu efectul maxim (5 - 6 ore de la administrare), a demonstrat o scădere a

tensiunii arteriale pe o perioadă de 24 ore. Efectul antihipertensiv a urmat ritmul circadian normal. Scăderea tensiunii arteriale la sfârșitul intervalului de administrare a fost de 70 - 80% din efectul maxim, determinat la 5 - 6 ore de la administrarea dozei.

Întreruperea administrării losartanului la pacienții hipertensivi nu a determinat o creștere bruscă a tensiunii arteriale. Chiar în condițiile unei scăderi considerabile a tensiunii arteriale, administrarea de losartan nu a produs efecte clinice importante asupra frecvenței contracțiilor cardiace.

Losartan are aceeași eficiență la pacienții hipertensivi bărbați și femei, mai tineri (sub vârsta de 65 ani) și vârstnici.

Studiul LIFE

Studiul LIFE (**L**osartan **I**ntervention **F**or **E**ndpoint **R**eduction in Hypertension) a fost un studiu clinic randomizat, triplu-orb, controlat activ, efectuat la 9193 pacienți hipertensivi cu vârsta cuprinsă între 55 și 80 ani, cu hipertrofie ventriculară stângă demonstrată ECG. Pacienții au fost randomizați, administrându-li-se o dată pe zi losartan 50 mg sau atenolol 50 mg. Dacă nu a fost atinsă valoarea țintă a tensiunii arteriale (<140/90 mm Hg), s-a adăugat inițial hidroclorotiazidă (12,5 mg) și, dacă a fost necesar, doza de losartan sau atenolol a fost crescută la 100 mg o dată pe zi. Dacă a fost necesar, pentru atingerea tensiunii arteriale țintă, au fost adăugate alte antihipertensive, cu excepția inhibitorilor ECA, antagoniștilor angiotensinei II sau beta-blocantelor.

Durata medie a perioadei de urmărire a fost 4,8 ani.

Criteriul principal final de evaluare a fost compus din morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară, măsurat prin reducerea incidenței combinate a decesului de cauză cardiovasculară, accidentului vascular cerebral și infarctului miocardic.

Tensiunea arterială a fost scăzută în mod semnificativ la valori similare în cele două grupuri. Tratamentul cu losartan a determinat o reducere a riscului cu 13% ($p=0,021$, $Î\ 95\%$, 0,77- 0,98), comparativ cu atenololul la pacienții care au atins criteriul principal final de evaluare compus. Avantajul tratamentului cu losartan se datorează în principal scăderii incidenței accidentului vascular cerebral. Tratamentul cu losartan a redus riscul de accident vascular cerebral cu 25%, comparativ cu atenololul ($p=0,001$ $Î\ 95\%$, 0,63-0,89). Ratele pentru decesul de cauză cardiovasculară și pentru infarctul miocardic nu au prezentat diferențe semnificative între grupurile de tratament.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a asocierii a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET a fost un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ.

VA NEPHRON-D a fost un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile

lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) a fost un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul din cauze cardiovasculare și accidentul vascular cerebral au fost numeric mai frecvente în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

Hidroclorotiazidă

Hidroclorotiazida este un diuretic din clasa tiazidelor. Mecanismul efectului antihipertensiv al diureticelor tiazidice nu este complet cunoscut. Tiazidele acționează asupra mecanismului renal tubular de reabsorbție electrolitică, crescând în mod direct excreția sodiului și clorului în cantități aproximativ echivalente. Acțiunea diuretică a hidroclorotiazidei reduce volumul plasmatic, crește activitatea reninei plasmatice și crește secreția de aldosteron, având drept consecință creșterea potasiului urinar și pierderi de bicarbonat, și scăderi ale potasiului seric. Legătura renină-aldosteron este mediată de angiotensina II și, de aceea, administrarea în asocieră a unui antagonist al receptorilor de angiotensină II tinde să anuleze pierderile de potasiu asociate administrării de diuretice tiazidice.

După administrare orală, diureza se instalează în 2 ore, cu efect maxim la aproximativ 4 ore și durează aproximativ 6 până la 12 ore, efectul antihipertensiv persistând până la 24 ore.

Cancer de piele non-melanom (CPNM):

Pe baza datelor disponibile din studii epidemiologice, a fost observată o asociere dependentă de doza cumulativă între HCTZ și CPNM.

Un studiu a inclus o populație cuprinsă în 71,533 de cazuri de carcinom cu celule bazale (CCB) și de 8,629 cazuri și carcinom cu celule scuamoase (CCS) respectiv corespunzând cu 1,430,833 și 172,462 de cazuri din populația grupelor de control.

Utilizarea hidroclorotiazidei (HCTZ) în doze mari (≥ 50.000 mg cumulativ) a fost asociată cu raportul riscurilor OR (odds ratio) ajustat de 1,29 (IC(*interval de încredere*) 95%: 1,23-1,35) pentru CCB și 3,98 (IC 95%: 3,68-4,31) pentru CCS. A fost observată o relație clară de răspuns la doză cumulativă atât pentru BCC, cât și pentru CCS. Un alt studiu a arătat o posibilă asociere între cancerul de buze (SCC) și expunerea la HCTZ: 633 cazuri de cancer de buze au fost corelate cu 63.067 cazuri din populația grupelor de control, folosind o strategie de eșantionare stabilită pentru riscuri.

S-a demonstrat o relație doză cumulativă-răspuns cu un raport OR (odds ratio) ajustat 2.1 (IC (confidence interval) 95%: 1.7-2.6) crescând până la 3.9 (3.0-4.9) pentru utilizare de doze mari (~ 25.000 mg) și OR 7.7 (5.7-10.5) pentru cele mai mari doze cumulative (~ 100.000 mg) (vezi și pct. 4.4).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Losartan

După administrare orală, losartanul este foarte bine absorbit și este supus metabolizării de prim pasaj, cu formarea unui metabolit activ, derivat de acid carboxilic, precum și metaboliți inactivi. Biodisponibilitatea sistemică este de aproximativ 33%. Concentrațiile maxime de losartan și pentru metabolitul activ apar la 1 oră și la 3-4 ore după administrare, respectiv. Profilul concentrațiilor plasmatice nu se modifică în cazul administrării medicamentului cu alimente standartizate.

Distribuție

Losartan

Losartan, precum și metabolitul său activ, se leagă de proteinele plasmatice în proporție de $\geq 99\%$, în special de albumine. Volumul de distribuție al losartanului este de 34 l. Studiile la șobolani arată că losartanul penetrează rău bariera hematoencefalică sau nu o penetrează deloc.

Hidroclorotiazidă

Hidroclorotiazida penetrează bariera placentară, nu trece prin bariera hematoencefalică și este excretată în laptele matern.

Biotransformare

Losartan

Losartanul administrat i.v sau oral se transformă în proporție de 14% în metabolit activ.

După administrarea i.v. sau orală de losartan potasic, marcat cu ^{14}C , circulația markerului radioactiv în plasmă este atribuită losartanului și metabolitului său activ.

S-a observat o conversie minimă de losartan la metabolit activ, la circa 1% din pacienții monitorizați.

Pe lângă metabolitul activ, se formează și metaboliți inactivi, inclusiv 2 metaboliți principali, obținuți prin hidroxilarea lanțului butil, precum și un metabolit mai puțin important, N-2 tetrazol glucuronid.

Eliminare

Losartan

Clearance-ul plasmatic al losartanului și al metabolitului activ este de aproximativ 600 ml/min și 50 ml/min, respectiv. Clearance-ul renal al losartanului și al metabolitului activ este de aproximativ 74 ml/min și 26 ml/min, respectiv. După administrarea orală, circa 4% din doza de losartan este eliminată sub formă nemodificată în urină, iar 6% este eliminată în urină sub formă de metabolit activ. Farmacocinetica losartanului și metabolitului activ este lineară la doze de până la 200 mg losartan potasic, administrat oral.

După administrare orală, concentrația plasmatică de losartan și metabolit activ scade poliexponențial, cu un timp de înjumătățire final de circa 2 ore și 6-9 ore, respectiv.

Nici losartanul, nici metabolitul activ nu produc acumulare plasmatică după administrarea unei doze de 100 mg, o dată pe zi.

Atât excreția biliară, cât și urinară contribuie la eliminarea losartanului și metaboliților săi.

După o doză orală de losartan marcat cu ^{14}C la om, 35% din radioactivitate se regăsește în urină și 58% - în fecale.

Hidroclorotiazidă

Hidroclorotiazida nu este metabolizată, însă este eliminată rapid pe cale renală. La monitorizarea nivelurilor plasmatice timp de cel puțin 24 ore, timpul de înjumătățire plasmatică variază între 5,6-14,8 ore. Cel puțin 61% din doza orală este eliminată sub formă nemodificată timp de 24 ore.

Caracteristici la pacienți

Losartan-hidroclorotiazidă

Concentrația de losartan și metabolit activ în plasma și absorbția de hidroclorotiazidă la hipertensivii vârstnici nu prezintă deosebiri semnificative față de cele observate la pacienții hipertensivi mai tineri.

Losartan

După administrare orală la pacienți cu ciroză hepatică alcoolică, ușoară spre moderată, concentrațiile plasmatiche de losartan și ale metabolitului activ au fost de 5 ori și 1,7 ori mai mari, respectiv, decât cele observate la voluntarii bărbați tineri.

Studiile farmacocinetice au demonstrat că ASC a losartanului la subiecți sănătoși de sex masculin de origine japoneză și non-japoneză nu diferă. Cu toate acestea, ASC a metabolitului acid carboxilic (E-3174) pare să fie diferită între cele două grupuri, cu o expunere de aproximativ 1,5 ori mai mare la subiecții japonezi, decât la subiecții non-japonezi. Semnificația clinică a acestor rezultate nu este cunoscută.

Nici losartanul și nici metabolitul activ nu sunt dializabili.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu arată prezența vreunei probleme de siguranță la oameni, pe baza studiilor convenționale de farmacologie generală, genotoxicitate și potențial carcinogenetic.

Toxicitatea potențială a combinației losartan/hidroclorotiazidă după administrarea orală a fost evaluată în studii de toxicitate cronică cu durata de până la șase luni, efectuate la șobolan și câine, iar modificările observate în cadrul studiilor efectuate cu această asociere au fost determinate în principal de componenta losartan. Administrarea combinației losartan/hidroclorotiazidă a indus o scădere a parametrilor seriei eritrocitare (eritrocite, hemoglobină, hematocrit), o creștere a valorii N-ureei serice, o scădere a greutatea inimii (fără o corelație histologică) și modificări gastrointestinale (leziuni ale membranei mucoase, ulceratii, eroziuni, hemoragii).

Nu au existat dovezi de teratogenitate la șobolani sau iepuri tratați cu asocierea losartan/hidroclorotiazidă. Atunci când femelele au fost tratate înainte de gestație și în cursul gestației, a fost observată toxicitate fetală la șobolani, evidențiată printr-o creștere ușoară a incidenței coastelor supranumerare la generația F1. Așa cum s-a observat în studii efectuate cu losartan în monoterapie, reacțiile adverse fetale și neonatale, incluzând toxicitate renală și deces fetal, au apărut atunci când femelele gestante de șobolan au fost tratate cu asocierea losartan/hidroclorotiazidă în faza tardivă a perioadei de gestație și/sau în timpul alăptării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Amidon de porumb pregelatinizat

Celuloză microcristalină

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu.

Film

Hipromeloză

Macrogol 4000
Galben de chinolină (E 104)
Talc
Dioxid de titan (E 171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

60 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Dimensiuni ambalaj : 28 comprimate filmate (2 blistere PVC/PVDC//Al a 14 comprimate) în cutie.

Nu toate dimensiunile de ambalaj pot fi comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

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

8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

28711

28712

9. DATA AUTORIZĂRII

28.11.2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>