

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lorista HL 100 mg/12,5 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține losartan potasic 100 mg, echivalent cu losartan 91,52 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut: lactoză 83,98 mg/comprimat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Lorista HL 100 mg/12,5 mg: comprimate filmate albe, ovale, biconvexe. Dimensiuni: 13 mm x 8 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Lorista HL este indicat în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată corespunzător cu losartan sau hidroclorotiazidă în monoterapie.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Combinăția losartan + hidroclorotiazidă Krka este disponibilă în două concentrații: Lorista H 50 mg/12,5 mg comprimate filmate și Lorista HL 100 mg/12,5 mg comprimate filmate.

Doze

#### Hipertensiune arterială

Losartanul și hidroclorotiazida (HCTZ) nu sunt destinate utilizării ca tratament inițial, ci la pacienți a căror tensiune arterială nu este controlată corespunzător cu losartan potasic sau hidroclorotiazidă administrate în monoterapie.

Este recomandată ajustarea dozei în ceea ce privește componentele individuale (losartan și hidroclorotiazidă).

La pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată corespunzător, atunci când este indicat din punct de vedere clinic, poate fi luată în considerare trecerea directă de la monoterapie la administrarea combinației în doză fixă.

Doza uzuală de întreținere este de un comprimat de Lorista H 50 mg/12,5 mg (losartan 50 mg/HCTZ 12,5 mg) o dată pe zi.

La pacienții care nu răspund adecvat la Lorista H 50 mg/12,5 mg, doza poate fi crescută la un comprimat de losartan 100 mg/ HCTZ 25 mg o dată pe zi. Doza maximă este de un comprimat de losartan 100 mg/HCTZ 25 mg o dată pe zi.

În general, efectul antihipertensiv maxim este obținut în decurs de trei până la patru săptămâni de la inițierea tratamentului.

Pentru pacienții la care doza de losartan a crescut la 100 mg și necesită un control suplimentar al tensiunii arteriale, este disponibil Lorista HL 100/12,5 (losartan 100 mg/ HCTZ 12,5 mg).

#### Pacienți cu insuficiență renală și pacienți care efectuează ședințe de dializă

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei 30-50 ml/min) nu este necesară ajustarea dozei inițiale.

Comprimatele de losartan și hidroclorotiazidă nu sunt recomandate pentru pacienții care efectuează ședințe de dializă.

Comprimatele losartan/HCTZ nu trebuie administrate la pacienți cu insuficiență renală severă (adică clearance al creatininei <30 ml/min) (vezi pct. 4.3).

#### Pacienți cu depleție volemică intravasculară

Înainte de administrarea comprimatelor de losartan/HCTZ, trebuie corectat volumul intravascular și/sau depleția de sodiu.

#### Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică severă este contraindicată utilizarea losartan/HCTZ (vezi pct. 4.3).

#### Utilizare la vârstnici

La vârstnici nu este de obicei necesară ajustarea dozelor.

#### Copii și adolescenți

##### **Utilizare la copii și adolescenți (<18 ani)**

Nu există experiență clinică la copii și adolescenți. Prin urmare, la copii și adolescenți nu trebuie administrată combinația în doză fixă losartan/hidroclorotiazidă.

#### Mod de administrare

Lorista HL poate fi administrat în asociere cu alte medicamente antihipertensive (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

Comprimatele Lorista HL trebuie înghițite întregi, cu un pahar cu apă.

Lorista HL poate fi administrat cu sau fără alimente.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la losartan, la alți derivați ai sulfonamidei (cum este hidroclorotiazida) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipokaliemia sau hipercalcemia rezistente la tratament.
- Insuficiență hepatică severă; coleastă și tulburări obstructive biliare.
- Hiponatremie refractară la tratament.
- Hiperuricemie simptomatică /gută.

- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).
- Anurie.
- Administrarea concomitentă a Lorista HL cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Losartan

###### *Angioedem*

Pacienții cu angioedem în antecedente (edem al feței, buzelor, faringelui și/sau limbii) trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.8).

###### *Hipotensiune arterială și depleție volemică intravasculară*

La pacienții cu depleție volumică intravasculară și/sau depleție de sodiu din cauza unei terapii diuretice intensive, regim alimentar cu restricție de sare, diaree sau vărsături, poate apare hipotensiune arterială simptomatică, în special după prima doză. Înaintea administrării Lorista HL, trebuie corectat volumul intravascular și/sau depleția de sodiu (vezi pct. 4.2. și 4.3.).

###### *Dezechilibru electrolitic*

Dezechilibrele electrolitice sunt frecvent întâlnite la pacienții cu insuficiență renală, cu sau fără diabet zaharat și trebuie corectate. Prin urmare, valorile concentrațiilor plasmatiche ale potasiului precum și clearance-ul creatininei trebuie monitorizate cu atenție; în special pacienții cu insuficiență cardiacă și cu un clearance al creatininei între 30-50 ml/ min trebuie monitorizați cu atenție.

Nu este recomandată administrarea concomitentă a losartan/hidroclorotiazidă cu diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu și substituenți de sare care conțin potasiu, sau alte medicamente care cresc concentrațiile plasmatiche de potasiu (de exemplu, medicamentele care conțin trimetoprim) (vezi pct. 4.5).

###### *Insuficiență hepatică*

Pe baza datelor de farmacocinetică, ce demonstrează o creștere semnificativă a concentrațiilor plasmatiche ale losartanului la pacienții cirofici, se recomandă utilizarea cu precauție a Lorista HL la pacienții cu istoric de insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu există experiență clinică privind administrarea losartanului la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Prin urmare, Lorista HL este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

###### *Insuficiență renală*

Ca o consecință a inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, au fost raportate modificări ale funcției renale, inclusiv insuficiență renală (în mod 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 au fost raportate, de asemenea, creșteri ale ureei sanguine și creatininei serice; aceste modificări ale funcției renale pot fi reversibile după întreruperea tratamentului. Losartan trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu stenoză bilaterală de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic.

###### *Transplant renal*

Nu există experiență clinică în cazul pacienților cu transplant renal recent.

###### *Hiperaldosteronism primar*

În general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund la tratamentul cu antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. Prin urmare, utilizarea Lorista HL comprimate nu este recomandată la acești pacienți.

#### *Boală coronariană și boală cerebrovasculară*

Similar oricărui medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienți cu afecțiune ischemică cardiovasculară și cerebrovasculară poate determina infarct miocardic acut sau accident vascular cerebral.

#### *Insuficiență cardiacă*

Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, la pacienții cu insuficiență cardiacă, cu sau fără insuficiență renală, există risc de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală (deseori acută).

#### *Stenoză de valvă mitrală și aortică, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă*

Similar altor vasodilatatoare, se recomandă precauție deosebită la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală, sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

#### *Diferențe etnice*

Cum s-a observat în cazul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, losartanul și ceilalți antagoniști ai angiotensinei sunt aparent mai puțin eficienți în scăderea tensiunii arteriale la persoanele de rasă neagră decât la persoanele de altă rasă, posibil din cauza unei prevalențe mai mari a valorilor scăzute ale reninei în rândul populației hipertensive de rasă neagră.

#### *Sarcină*

Tratamentul cu Lorista HL nu trebuie început în timpul sarcinii. În cazul în care continuarea tratamentului cu Losartan/HTCZ este considerat esențial la pacientele care planifică o sarcină, acestea trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu Lorista HL 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, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului 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, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (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 blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

#### Hidroclorotiazidă

##### *Hipotensiune arterială și dezechilibru hidro-electrolitic*

Similar tuturor tratamentelor antihipertensive, la unii pacienți poate să apară hipotensiune arterială simptomatică. Pacienții trebuie ținuți sub observație pentru depistarea semnelor clinice ale dezechilibrului hidric sau electrolitic, de exemplu depleție volemică, hiponatremie, alcaloză hipocloremică, hipomagneziemie sau hipokaliemie, care pot să apară în timpul diareei intercurrente sau vărsăturilor. La acești pacienți trebuie efectuate determinări periodice ale electroliților serici, la intervale adecvate de timp. Pe vreme caniculară, la pacienții cu edeme poate să apară hiponatremie diluțională.

### *Efecte metabolice și endocrine*

Tratamentul cu tiazide poate modifica toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozelor de medicamente antidiabetice, inclusiv insulină (vezi pct. 4.5). În timpul tratamentului cu tiazide, diabetul zaharat latent poate deveni manifest.

Tiazidele pot scădea excreția urinară de calciu și pot determina creșterea ușoară și intermitentă a calciului seric. O hipercalcemie marcată poate fi indicatorul unui hiperparatiroidism latent. Administrarea tiazidelor trebuie întreruptă înaintea efectuării testelor pentru funcția paratiroidiană.

Tratamentul cu diuretice tiazidice poate fi asociat cu creșteri ale valorilor colesterolemiei și trigliceridemie.

La unii pacienți, tratamentul cu tiazide poate precipita hiperuricemia și/sau guta. Deoarece losartanul scade concentrația acidului uric, combinația în doză fixă de losartan cu hidroclorotiazidă atenuează hiperuricemia indusă de diuretic.

### *Insuficiență hepatică*

Tiazidele trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică sau afecțiune hepatică progresivă, deoarece aceasta poate determina colestază intrahepatică, iar modificări minore ale echilibrului hidroelectrolitic pot precipita coma hepatică.

Lorista HL este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3 și 5.2).

### *Cancer cutanat de tip non-melanom*

A fost observat un risc crescut de cancer cutanat de tip non-melanom (non-melanoma skin cancer – NMSC) [carcinom cu celule bazale (BCC) și carcinom cu celule scuamoase (SCC)] asociat cu expunerea la creșterea dozei cumulative de hidroclorotiazidă (HCTZ) în două studii epidemiologice bazate pe Registrul național de cancer din Danemarca. Efectele de fotosensibilizare ale HCTZ ar putea constitui un mecanism posibil pentru NMSC.

Pacienții tratați cu HCTZ trebuie să fie informați cu privire la riscul de NMSC și să li se recomande să își examineze regulat pielea pentru depistarea oricăror leziuni noi și să raporteze imediat orice leziuni cutanate suspecte. Pentru a minimiza riscul de cancer cutanat, pacienților trebuie să li se recomande posibilele măsuri preventive, cum ar fi expunerea limitată la lumina solară și la razele UV și, în cazul expunerii, utilizarea unei protecții adecvate. Leziunile cutanate suspecte trebuie examinate imediat, examinarea putând include investigații histologice și biopsii. De asemenea, poate fi necesară reconsiderarea utilizării HCTZ la pacienții diagnosticați anterior cu NMSC (vezi și pct. 4.8).

### *Toxicitate respiratorie acută*

După administrarea de hidroclorotiazidă au fost raportate cazuri grave foarte rare de toxicitate respiratorie acută, inclusiv sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS). Edemele pulmonare apar de obicei în decurs de câteva minute până la câteva ore de la administrarea de hidroclorotiazidă. La debut, simptomele includ dispnee, febră, deteriorare pulmonară și hipotensiune. Dacă se suspectează diagnosticul de ARDS, trebuie retras Lorista HL 100 mg/12,5 mg și trebuie administrat tratament adecvat. Hidroclorotiazida este contraindicată la pacienți cu ARDS anterior în urma administrării de hidroclorotiazidă.

### *Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom secundar acut cu unghi închis*

Sulfonamidele sau derivatele de sulfonamidă pot provoca o reacție idiosincronică ce duce la efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ un debut acut al scăderii acuității vizuale sau durere oculară și se manifestă, de obicei, într-un interval de ore până la câteva săptămâni de la inițierea tratamentului. Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul principal este întreruperea hidroclorotiazidei, în cel mai scurt timp. În cazul în care presiunea intraoculară nu poate fi controlată, poate fi luată în considerare inițierea promptă a unui tratament medicamentos sau chirurgical. Factorii de

risc pentru apariția glaucomului acut cu unghi închis pot include antecedente de alergie la penicilină sau sulfonamidă.

#### *Alte atenționări*

La pacienții cărora li se administrează tiazide, cu sau fără antecedente de alergie sau de astm bronșic, pot apărea reacții de hipersensibilitate. La administrarea de tiazide au fost raportate exacerbări sau declanșări ale lupusului eritematos sistemic.

Lorista HL conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Losartan

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

Similar altor medicamente care blochează angiotensina II sau efectele acesteia, administrarea concomitentă cu diuretice care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, triamteren, amilorid), suplimente de potasiu, substituenți de sare alimentară care conțin potasiu, sau alte medicamente care cresc concentrațiile plasmatiche de potasiu (de exemplu, medicamentele care conțin trimetoprim) poate duce la creșteri ale potasemiei. Administrarea concomitentă nu este recomandată.

Similar altor medicamente care modifică excreția sodiului, excreția litiului poate fi redusă. Prin urmare, valorile litiului seric trebuie monitorizate cu atenție în cazul în care sărurile de litiu sunt administrate concomitent cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II.

În cazul în care antagoniștii de angiotensină II sunt administrați simultan cu medicamente AINS (de exemplu inhibitori selectivi de COX-2, acid acetilsalicilic la doze antiinflamatorii) și AINS neselective, efectul antihipertensiv poate fi atenuat. Utilizarea concomitentă de antagoniști ai angiotensinei II sau diuretice și AINS poate duce la creșterea riscului de deteriorare a funcției renale, inclusiv posibilă insuficiență renală acută, și o creștere a potasemiei, în special la pacienții cu insuficiență renală preexistentă. Combinația în doză fixă losartan/hidroclorotiazidă trebuie administrată cu precauție mai ales la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după începerea tratamentului concomitent, și ulterior periodic.

La unii pacienți cu funcție renală compromisă care sunt tratați cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxigenază-2, administrarea concomitentă a antagoniștilor receptorilor de angiotensină II poate determina deteriorarea suplimentară a funcției renale. Aceste efecte sunt de obicei reversibile.

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Alte substanțe care induc hipotensiune arterială cum sunt antidepressive triciclice, antipsihotice, baclofen, amifostin: utilizarea concomitentă cu aceste medicamente care scad tensiunea arterială, ca efect principal sau secundar, poate crește riscul de hipotensiune arterială.

## Hidroclorotiazidă

În cazul administrării concomitente, următoarele medicamente pot interacționa cu diureticele tiazidice:

*Alcool etilic, barbiturice, narcotice sau antidepresive*

Poate apărea potențarea hipotensiunii arteriale ortostatice.

*Medicamente antidiabetice (antidiabetice orale și insulină)*

Tratamentul cu o tiazidă poate influența toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozei medicamentului antidiabetic. Metforminul trebuie utilizat cu precauție din cauza riscului de acidoză lactică determinat de posibila insuficiență renală asociată hidroclorotiazidei.

*Alte medicamente antihipertensive*

Efect aditiv.

*Rășini de colestiramină și colestipol*

În prezența rășinilor schimbătoare de ioni, absorbția hidroclorotiazidei este redusă. O doză unică de colestiramină sau colestipol poate lega hidroclorotiazida, reducând absorbția acesteia din tractul gastro-intestinal cu până la 85%, respectiv 43%.

*Corticosteroidi, ACTH*

Accentuarea depleției de electroliți, în special hipokaliemie.

*Amine presoare (de exemplu, adrenalină)*

Efectul presor al aminelor poate fi redus, dar nu într-o măsură care să excludă utilizarea acestora.

*Miorelaxante nedepolarizante (de exemplu, tubocurarină)*

Posibilă creștere a răspunsului la miorelaxant.

*Litiu*

Diureticele scad clearance-ul renal al litiului și cresc riscul de toxicitate al litiului; nu se recomandă administrarea concomitentă.

*Medicamente utilizate în tratamentul gutei (probenecid, sulfînpirazonă și alopurinol)*

Poate fi necesară ajustarea dozei de medicament uricazuric, deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația serică a acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau sulfînpirazonă. Administrarea concomitentă de tiazide poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

*Medicamente anticolinergice (de exemplu atropină, biperiden)*

Crește biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic, prin scăderea motilității gastrointestinale și a vitezei de golire gastrică.

*Medicamente citotoxice (de exemplu ciclofosfamidă, metotrexat)*

Tiazidele pot reduce excreția renală a medicamentelor citotoxice și pot potența efectele mielosupresive ale acestora.

*Salicilați*

În cazul dozelor mari de salicilați, hidroclorotiazida poate crește efectul toxic al acestora asupra sistemului nervos central.

*Metildopa*

În cazul utilizării concomitente de hidroclorotiazidă și metildopa, au existat cazuri izolate de anemie hemolitică.

### *Ciclosporină*

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

### *Glicozide digitalice*

Hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazidă pot favoriza declanșarea aritmiilor cardiace induse de digitalice.

### *Medicamente a căror acțiune este influențată de dezechilibrul potasemiei*

Este recomandată monitorizarea periodică a potasemiei și efectuarea ECG în cazul administrării losartan/hidroclorotiazidă concomitent cu medicamente a căror acțiune este influențată de dezechilibrul potasemiei (de exemplu, glicozide digitalice și antiaritmice) și concomitent cu următoarele medicamente (inclusiv unele antiaritmice) care induc torsada vârfurilor (tahicardie ventriculară), hipokaliemia fiind un factor predispozant 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 concentrația calciului seric datorită excreției scăzute a acestuia. Dacă trebuie prescrise suplimente de calciu, trebuie monitorizată calcemia, iar doza de calciu trebuie ajustată corespunzător.

### *Efecte asupra investigațiilor diagnostice*

Datorită efectelor asupra metabolismului calciului, tiazidele pot influența testele funcționale paratiroidiene (vezi pct. 4.4).

### *Carbamazepină*

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

### *Substanțe de contrast iodate*

În cazul deshidratării induse de diuretice, apare un risc crescut de insuficiență renală acută, în special la administrarea dozelor mari de substanțe iodate.

Pacienții trebuie rehidratați înainte de administrare.

### *Amfotericină B (parenteral), corticosteroizi, ACTH, laxative stimulante sau glicerzină (aflată în lemnul dulce)*

Hidroclorotiazida poate accentua dezechilibrul electrolitic, în special 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).
---

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. Cu toate că nu sunt disponibile date epidemiologice controlate cu privire la riscul asociat utilizării ARAII, pentru această clasă de medicamente pot exista riscuri asemănătoare. 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.

Se cunoaște faptul că tratamentul cu ARAII în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârziere în osificarea craniului) și induce 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 o experiență limitată în ceea ce privește tratamentul cu hidroclorotiazidă în timpul sarcinii, mai ales în primul trimestru de sarcină. Studiile la animale sunt insuficiente.

Hidroclorotiazida traversează bariera feto-placentară. Pe baza mecanismului farmacologic de acțiune al hidroclorotiazidei, utilizarea sa în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină poate compromite perfuzia feto-placentară și poate determina efecte fetale și neonatale, cum sunt icter, tulburări de echilibru electrolitic și trombocitopenie.

Hidroclorotiazida nu trebuie folosită pentru edem gestațional, hipertensiune arterială gestațională sau preeclampsie din cauza riscului de volum plasmatic scăzut și de hipoperfuzie placentară, fără un efect benefic asupra cursului bolii.

Hidroclorotiazida nu trebuie folosită pentru hipertensiunea arterială esențială la femei însărcinate cu excepția situațiilor rare când nu poate fi folosit alt tratament.

#### *Alăptarea*

#### Antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (ARAI)

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea Lorista HL în timpul alăptării, Lorista HL nu este recomandat pentru utilizare și trebuie să se utilizeze tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite, în special în cazul alăptării nou-născutului sau prematurului.

#### Hidroclorotiazidă

Hidroclorotiazida este excretată în cantități mici în laptele uman. În doze mari, tiazidele determină o diureză intensă și pot inhiba secreția de lapte. Utilizarea Lorista HL în timpul alăptării nu este recomandată. Dacă se utilizează Lorista HL în timpul alăptării, dozele utilizate trebuie să fie cât mai mici posibil.

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

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

Cu toate acestea, în cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor, trebuie reținut că, ocazional și în cazuri individuale, în special la inițierea tratamentului antihipertensiv sau la creșterea dozei, pot apare amețeli și somnolență.

### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse enumerate mai jos au fost clasificate în funcție de aparate, sisteme și organe și frecvență de apariție, în următoarele categorii:

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

În studiile clinice cu losartan potasic și hidroclorotiazidă, nu au apărut reacții adverse specifice acestei combinații. Reacțiile adverse apărute au fost cele cunoscute la utilizarea losartan potasic și/sau hidroclorotiazidă.

În studiile clinice controlate efectuate pentru hipertensiune arterială esențială, senzația de amețeală a fost singura reacție adversă raportată ca fiind asociată administrării medicamentului și care a apărut cu o incidență mai mare decât la placebo la 1% sau mai mulți dintre pacienții tratați cu losartan și hidroclorotiazidă.

Pe lângă aceste efecte, după introducerea pe piață a medicamentului au fost raportate următoarele reacții adverse:

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Hepatită	rare
<i>Investigații diagnostice</i>	Hiperpotasemie, creșteri ale ALT	rare

S-au observat reacții adverse ce țin de componentele individuale, care pot apărea și în cazul combinației losartan potasic/hidroclorotiazidă:

#### Losartan

Următoarele reacții adverse au fost raportate pentru losartan în studii clinice și din experiența de după punerea pe piață.

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
Tulburări hematologice și limfatice	anemie, purpură Henoch-Schönlein, echimoze, hemoliză	mai puțin frecvente
	trombocitopenie	cu frecvență necunoscută
Tulburări cardiace	hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, sternalgie, angină pectorală, bloc AV de gradul II, eveniment cerebrovascular, infarct miocardic, palpitații, aritmie (fibrilație atrială, bradicardie sinusală, tahicardie, tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară)	mai puțin frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	vertij, tinitus	mai puțin frecvente
Tulburări oculare	vedere neclară, arsuri/ințepături oculare, conjunctivită, scăderea acuității vizuale	mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	durere abdominală, greață, diaree, dispepsie	frecvente

	constipație, durere dentară, xerostomie, flatulență, gastrită, vărsături, blocaj intestinal	mai puțin frecvente
	pancreatită	cu frecvență necunoscută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	astenie, fatigabilitate, durere toracică	frecvente
	edem facial, edem, febră	mai puțin frecvente
	simptome asemănătoare gripei, indispoziție	cu frecvență necunoscută
Tulburări hepatobiliare	tulburări ale funcției hepatice	cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	hipersensibilitate: reacții anafilactice, angioedem, incluzând edem laringian și glotic, care duce la obstrucție a căilor respiratorii și/sau edem facial, al buzelor, faringian și/ sau lingual; la unii dintre acești pacienți angioedemul a fost raportat în antecedente în asociere cu administrarea altor medicamente, inclusiv cu inhibitori ECA	rare
Tulburări metabolice și de nutriție	anorexie, gută	mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	crampe musculare, durere de spate, durere a membrului inferior, mialgie	frecvente
	durere a brațului, edem articular, durere de genunchi, durere musculo-scheletică, durere a umărului, rigiditate, artralgie, artrite, coxalgie, fibromialgie, slăbiciune musculară	mai puțin frecvente
	rabdomioliză	cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee, amețeli	frecvente
	nervozitate, parestezii, neuropatie periferică, tremor, migrenă, sincopă	mai puțin frecvente
	disgeuzie	cu frecvență necunoscută
Tulburări psihice	insomnie	frecvente
	anxietate, tulburare de anxietate, tulburare de panică, confuzie, depresie, vise anormale, tulburări de somn, somnolență, tulburări de memorie	mai puțin frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	disfuncție renală, insuficiență renală	frecvente
	nicturie, poliurie, infecție a tractului urinar	mai puțin frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânului	scăderea libidoului, disfuncție erectilă/impotență	mai puțin frecvente

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	tuse, infecții ale tractului respirator superior, congestie nazală, sinuzită, afectare a sinusurilor	frecvente
	disconfort faringian, faringită, laringită, dispnee, bronșită, epistaxis, rinită, congestie respiratorie	mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	alopecie, dermatită, piele uscată, eritem, înroșirea feței, fotosensibilitate, prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie, transpirații	mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	vasculită	mai puțin frecvente
	hipotensiune arterială ortostatică dependentă de doză	cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	hiperkaliemie, scăderea ușoară a hematocritului și hemoglobinei, hipoglicemie	frecvente
	creșterea ușoară a uremiei și creatininemiei	mai puțin frecvente
	creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice și bilirubinei	foarte rare
	hiponatremie	cu frecvență necunoscută

### Hidroclorotiazidă

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacție adversă</b>	<b>Frecvență</b>
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase) <sup>1</sup>	cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice	agranulocitoză, anemie aplastică, anemie hemolitică, leucopenie, purpură, trombocitopenie	mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	reacție anafilactică	rare
Tulburări metabolice și de nutriție	anorexie, hiperglicemie, hiperuricemie, hipokaliemie, hiponatremie	mai puțin frecvente
Tulburări psihice	insomnie	mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee	frecvente
Tulburări oculare	vedere încețoșată tranzitoriu, xantopsie	mai puțin frecvente
	efuziune coroidiană, miopie acută, glaucom acut cu unghi închis	cu frecvență necunoscută
Tulburări vasculare	angită necrozantă (vasculită, vasculită cutanată)	mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	detresă respiratorie, inclusiv pneumonită și edem pulmonar	mai puțin frecvente
	sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) (vezi punctul 4.4)	foarte rare

Tulburări gastro-intestinale	sialoadenită, spasme, iritarea stomacului, greață, vărsături, diaree, constipație	mai puțin frecvente
Tulburări hepatobiliare	icter (colestază intrahepatică), pancreatită	mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	fotosensibilitate, urticarie, necroliză toxică epidermică	mai puțin frecvente
	lupus eritematos cutanat	cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	crampe musculare	mai puțin frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	glicozurie, nefrită interstițială, disfuncție renală, insuficiență renală	mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	febră, amețeli	mai puțin frecvente

<sup>1</sup>Cancer cutanat de tip non-melanom: Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC dependentă de doza cumulativă (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

website: www.anm.ro

## **4.9 Supradozaj**

Nu există proceduri specifice pentru tratamentul supradozării cu Lorista HL. Tratamentul este simptomatic și de suport al funcțiilor vitale. Administrarea Lorista HL trebuie întreruptă, iar pacientul pus sub supraveghere medicală atentă. Se recomandă inducerea emezei, dacă ingestia medicamentului este recentă și corectarea deshidratării și echilibrului electrolic, tratamentul comei hepatice și hipotensiunii arteriale, conform ghidurilor de tratament.

#### Losartan

Există date clinice limitate asupra supradozajului la om. Manifestările cele mai probabile ale supradozajului pot fi hipotensiunea arterială și tahicardia; din cauza stimulării parasimpatice (vagale) se poate instala bradicardia. În caz de hipotensiune arterială simptomatică, se va iniția un tratament de suport. Nici losartanul și nici metabolitul său activ nu sunt eliminați prin hemodializă.

#### Hidroclorotiazidă

Simptomele frecvente rezultă din pierderea de electroliți (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) și din deshidratare, din cauza diurezei excesive. În caz de administrare concomitentă de digoxină, hipopotasemia poate potența aritmiile cardiace.

Nu se cunoaște nivelul eliminării hidroclorotiazidei prin dializă.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

### Losartan-Hidroclorotiazidă

Ingredienții activi din Lorista HL exercită efecte aditive de reducere a tensiunii arteriale, într-o măsură mai mare decât componentele individuale. Efectul este considerat rezultat al acțiunii complementare a celor două componente. Datorită efectului diuretic, hidroclorotiazida crește activitatea reninei plasmatică, crește secreția de aldosteron, scade potasemia și crește concentrațiile angiotensinei II. Losartanul blochează toate efectele importante fiziologice ale angiotensinei II și prin inhibarea aldosteronului, poate reduce pierderile de potasiu induse de diuretic.

Losartan posedă un efect uricozuric moderat și tranzitoriu.

Hidroclorotiazida determină o creștere moderată a nivelelor concentrațiilor acidului uric, iar losartanul reduce hiperuricemia indusă de diuretic.

Efectul antihipertensiv al Lorista HL persistă 24 ore. În studiile clinice pe o durată de cel puțin 1 an, s-a observat că efectul antihipertensiv a fost stabil. Cu toată scăderea considerabilă a presiunii sanguine, administrarea Lorista HL 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.

Lorista HL este eficient în reducerea tensiunii arteriale atât la femei, cât și la bărbați, fără deosebiri între rasa neagră și celelalte rase, la pacienți mai tineri (<65 ani) sau la vârstnici (≥65 ani) și este eficient în hipertensiunea arterială de toate gradele.

### Losartan

Losartan este un antagonist oral al receptorilor de angiotensină II (tip AT<sub>1</sub>). Angiotensina II se leagă de receptorul AT<sub>1</sub>, prezent în multe dintre țesuturi (de ex. mușchii netezi vasculari, suprarenale, rinichi și inimă) și induce anumite reacții biologice importante, inclusiv vasoconstricție și eliberarea de aldosteron. Angiotensina II stimulează de asemenea proliferarea celulelor musculaturii netede.

Losartanul se leagă selectiv de receptorii AT<sub>1</sub>, lucru demonstrat de testele biologice de legare farmacologică. Losartan, la fel ca și metabolitul său farmacologic activ, derivat de acid carboxilic (E-3172), blochează toate efectele fiziologice importante ale angiotensinei II *in vitro*, precum și *in vivo*, indiferent de sursă și metoda de sinteză.

Losartan nu se leagă de alți receptori hormonal sau canale de ioni, lucru important în ceea ce privește reglarea cardiovasculară. În plus, losartanul nu inhibă ECA (kininaza II), o enzimă responsabilă, pe lângă conversia angiotensinei I în angiotensină II, pentru descompunerea bradikininei în peptide inactive. Astfel, nu cresc efectele adverse mediate de bradikinină.

Consecutiv administrării de losartan și în lipsa feedbackului negativ produs de angiotensina II asupra secreției de renină, determină creșterea activității reninei plasmatică. Creșterea activității reninei în plasmă determină creșterea nivelelor plasmatică ale angiotensinei II. În timpul creșterii nivelelor angiotensinei II, prezența efectului antihipertensiv al losartanului și menținerea scăderii concentrațiilor de aldosteron plasmatic sugerează că losartanul este eficient în blocarea receptorilor angiotensinei II. După întreruperea tratamentului cu losartan, activitatea reninei plasmatică și concentrațiile angiotensinei II revin la valorile bazale într-o perioadă de 3 zile.

Losartanul și metabolitul său activ principal posedă o afinitate mult crescută pentru receptorul AT<sub>1</sub>, decât

față de receptorul AT<sub>2</sub>. Metabolitul activ posedă o activitate mai crescută de 10 până la 40 ori față de losartan, la aceeași concentrație.

Într-un studiu ce urmărea incidența tusei la pacienții tratați cu losartan, în comparație cu pacienții tratați cu IECA, s-a dovedit că frecvența tusei la pacienții tratați cu losartan sau hidroclorotiazidă, a fost similară, dar considerabil mai mică decât la pacienții tratați cu IECA. În plus, metaanaliza a 16 studii dublu-orb, cu 4131 pacienți, a arătat că incidența tusei raportate spontan la pacienții tratați cu losartan a fost similară (3,1%) grupului 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 nondiabetici cu proteinurie, administrarea losartan a scăzut semnificativ proteinuria, excreția fracționată de albumină și IgG. Losartan menține rata de filtrare glomerulară și reduce fracția de filtrare. În general, losartanul determină scăderea concentrațiilor plasmatiche de acid uric (uzual <0,4 mg/dl), lucru evidențiat în cadrul tratamentului de lungă durată.

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

La pacienții cu insuficiență ventriculară stângă, dozele de losartan de 25 mg și 50 mg au determinat efecte hemodinamice și neurohormonale pozitive, caracterizate prin creșterea indexului cardiac și scăderi ale presiunii fixe din capilarele pulmonare, rezistența vasculară sistemică, tensiunea arterială medie sistemică și frecvența cardiacă, și o reducere a nivelurilor circulatorii ale aldosteronului și, respectiv, noradrenalinei. La pacienții cu insuficiență cardiacă, apariția hipotensiunii arteriale a fost dependentă de doză.

#### Studii clinice la pacienți cu hipertensiune arterială

În studii clinice controlate, administrarea losartanului o dată pe zi la pacienți cu hipertensiune arterială esențială ușoară până la moderată a determinat scăderi semnificativ statistice ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice; în studiile clinice efectul antihipertensiv a fost menținut până la un an. Măsurarea tensiunii arteriale la 24 ore după administrare comparativ cu 5-6 ore după administrare a demonstrat scăderea tensiunii arteriale pe o perioadă de 24 ore. Efectul antihipertensiv a fost paralel cu bioritmul fiziologic diurn. Reducerea tensiunii arteriale la sfârșitul intervalului de administrare a fost aproximativ 70-80% din efectul observat la 5-6 ore după administrare.

Întreruperea tratamentului cu losartan la pacienții hipertensivi nu a determinat o creștere marcată a tensiunii arteriale (rebound). În ciuda scăderii marcate a tensiunii arteriale, losartanul nu are efect clinic semnificativ asupra frecvenței cardiace.

Eficacitatea losartanului este similară la bărbați și femei și la pacienții hipertensivi mai tineri (cu vârsta sub 65 ani) și cei vârstnici.

#### Studiul LIFE

Studiul LIFE (**L**osartan **I**ntervention **F**or **E**ndpoint Reduction 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 (de exemplu creșterea dozei de hidroclorotiazidă la 25 mg, sau au fost adăugate blocante ale canalelor de calciu, alfa-blocante sau medicamente cu acțiune centrală, 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. Cu toate că 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% ( $p=0,021$ , interval de încredere 95% -0,77-0,98) comparativ cu atenololul la pacienții care au atins criteriul principal final de evaluare compus.

Avantajul tratamentului cu losartan în cadrul criteriului primar compus se datorează în primul rând 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 unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este 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 este 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) este 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 și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric 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 electrolică 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 creșteri ale potasiului urinar și pierderi de bicarbonat, și scăderi ale potasiului seric. Legătura renină-aldosteron este mediată de angiotensina II și, prin urmare, administrarea concomitentă 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 cutanat de tip non-melanom

Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC, dependentă de doza cumulativă. Un studiu a inclus o populație care a constat din 71 533 de cazuri de BCC și din 8 629 de cazuri de SCC, corespunzând unei populații de control de 1 430 833 și respectiv 172 462. Dozele mari de HCTZ ( $\geq 50\ 000$  mg cumulativ) au fost asociate cu un RR ajustat de 1,29 (Î 95 %: 1,23-1,35) pentru BCC și de 3,98 (Î 95 %: 3,68-4,31) pentru SCC. A fost observată o relație clară doză cumulativă-răspuns, atât pentru BCC, cât și pentru SCC. Un alt studiu a indicat o posibilă asociere între cancerul de buză (SCC) și expunerea la HCTZ: 633 de cazuri de cancer de buză au corespuns unei populații de control de 63 067, folosind o strategie de eșantionare din grupul expus riscului. A fost demonstrată o relație clară doză cumulativă-răspuns, cu un RR de 2,1 (Î 95 %: 1,7-2,6) care a crescut la un RR de 3,9 (3,0-4,9) pentru doze mari (~25 000 mg) și RR de 7,7 (5,7-10,5) pentru doza cumulativă cea mai mare (~100 000 mg) (vezi și pct. 4.4).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

#### *Losartan*

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

### Distribuție

#### *Losartan*

Losartan, precum și metabolitul activ, se leagă de proteinele plasmatice în proporție de peste 99%, în special de albumine. Volumul de distribuție al losartanului este de 34 litri. Experimentele efectuate pe șobolani au demonstrat că losartanul traversează puțin sau aproape deloc bariera hematoencefalică.

#### *Hidroclorotiazida*

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

### Metabolizare

#### *Losartan*

Aproximativ 14% din losartanul administrat intravenos sau oral se transformă în metabolit activ. După administrarea intravenoasă sau orală de losartan potasic, marcat cu  $^{14}\text{C}$ , circulația markerului radioactiv în plasmă este atribuită losartanului și metabolitului activ. S-a observat o conversie minimă de losartan la metabolit activ, la 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 este de aproximativ 600 ml/min, iar al metabolitului activ, de 50 ml/min. Clearance-ul renal al losartanului este de aproximativ 74 ml/min, iar al metabolitului activ, de 26

ml/min. După administrarea orală, 4% din doza de losartan este eliminată sub formă nemodificată, iar 6% sub formă de metabolit activ. Farmacocinetica losartanului și a 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 plasmatică prin eliminare de 2 ore (losartan) și 6-9 ore (metabolit activ).

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

Excreția biliară și urinară contribuie la eliminarea losartanului și metaboliților săi.

După administrarea orală a unei doze de losartan marcat cu  $^{14}\text{C}$  la om, 35% din radioactivitate se regăsește în urină și 58% în materiile fecale.

#### *Hidroclorotiazidă*

Hidroclorotiazida nu este nici metabolizată și nici eliminată rapid pe cale renală. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare în 24 ore variază între 5,6–14,8 ore. Cel puțin 61% din doza orală este eliminată sub formă nemodificată.

#### Caracteristici la pacienți

##### *Losartan-hidroclorotiazidă*

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

##### *Losartan*

După administrare orală la pacienți cu ciroză hepatică alcoolică, fază moderată spre intermediară, concentrațiile de losartan au fost de 5 ori mai mari, iar ale metabolitului activ de 1,7 ori mai mari decât la voluntarii tineri.

Studiile farmacocinetice au arătat că ASC a losartanului nu diferă la subiecții japonezi sănătoși, comparativ cu subiecții non-japonezi. Cu toate acestea, ASC a metabolitului 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 său activ nu sunt dializabili.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele studiilor preclinice convenționale de siguranță farmacologică, de toxicitate la doze repetate, de genotoxicitate, de potențial carcinogenetic și de toxicitate a reproducției nu arată prezența vreunei probleme de siguranță la om. Toxicitatea potențială a combinației în doză fixă 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 în doză fixă losartan/hidroclorotiazidă a determinat o scădere a parametrilor seriei eritrocitare (eritrocite, hemoglobină, hematocrit), o creștere a valorii N-ureei serice, o scădere a greutatei inimii (fără o corelație histologică) și modificări gastro-intestinale (leziuni ale membranei mucoase, ulcerații, 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 și în tot cursul perioadei de gestație, 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  
Talc  
Dioxid de titan (E 171)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani.

*Flacon din PEÎD:*

După prima deschidere a flaconului, medicamentul trebuie utilizat în termen de 100 de zile.

### **6.4 Precauții speciale de păstrare**

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

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie de carton cu blistere din PVC-PVDC/Al, conținând 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 sau 112 comprimate filmate.

Cutie de carton cu flacon din polietilenă (PEÎD, de culoare albă) cu capac de siguranță din polipropilenă (PP, de culoare albă), conținând 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

10425/2017/01-14

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNTOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Noiembrie 2010

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2017

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro/>.