

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lorista H 50 mg/12,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 63,13 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate ovale, galbene, ușor biconvexe, cu o linie mediană pe una din fețe. Linia mediană nu are rolul de a rupe comprimatul.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Lorista H este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la pacienții la care tensiunea arterială sanguină nu a fost controlată adecvat prin monoterapia cu losartan sau hidroclorotiazidă.

4.2 Doze și mod de administrare

Lorista H poate fi administrat împreună cu alte antihipertensive.

Lorista H comprimate trebuie înghițit cu un pahar cu apă.

Lorista H poate fi administrat cu sau fără alimente.

Hipertensiune arterială

Asocierea de losartan și hidroclorotiazidă 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).

În caz de necesitate, la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat, poate fi luată în considerare trecerea de la monoterapie la administrarea combinației în doze fixe.

Doza uzuală recomandată de întreținere cu Lorista H este de 1 comprimat pe zi. La pacienții care nu reacționează prompt la tratament, doza poate fi crescută la 2 comprimate Lorista H, o dată pe zi.

Doza maximă recomandată este de 2 comprimate Lorista H, o dată pe zi.

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

Utilizarea în insuficiența renală și la pacienți hemodializați

La pacienții cu insuficiență renală moderată (cu clearance-ul creatininei 30-50 ml/min), nu este necesară ajustarea inițială a dozei. Asocierea de losartan și hidroclorotiazidă nu este recomandată la pacienții hemodializați. Comprimatele de losartan/hidroclorotiazidă 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 și hidroclorotiazidă.

Utilizarea la pacienții cu insuficiența hepatică

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

Persoane vârstnice

La pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozelor.

Utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani

La copii și adolescenți nu există experiență clinică. De aceea, asocierea losartan/hidroclorotiazidă nu trebuie utilizată la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la losartan, derivatele de sulfonamide (cum este 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 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, restricție alimentară de sare, diaree sau vărsături. Aceste stări clinice trebuie corectate înaintea administrării asocierii de losartan și hidroclorotiazidă comprimate (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Tulburarea echilibrului electrolitic

Tulburările electrolitice sunt comune la pacienții cu insuficiență renală, cu sau fără diabet zaharat, și necesită tratament. De aceea, trebuie monitorizate atent concentrațiile plasmatice ale potasiului și valorile clearance-ului creatininei; în special trebuie monitorizați pacienții cu insuficiență cardiacă și clearance-ului creatininei cu valori de 30-50 ml/min.

Nu este recomandată utilizarea concomitentă a asocierii losartan/hidroclorotiazidă și a diureticelor care economisesc potasiul, suplimentelor cu potasiu și înlocuitorilor de sare care conțin potasiu, sau a altor medicamente care determină creșterea nivelului seric de potasiu (de exemplu, medicamente care conțin trimetoprim) (vezi pct. 4.5).

Disfuncție hepatică

Datele farmacocinetice demonstrează creșterea semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale losartanului la pacienții cu ciroză hepatică, de aceea asocierea losartan și 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 și 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 funcțional unic 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 funcțional unic.

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 și hidroclorotiazidă comprimate nu este recomandată.

Boală coronariană și boală vasculară cerebrovasculară

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

Insuficiență cardiacă

Similar utilizării altor medicamente care acționează pe sistemul 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 neagră, decât la populația non-neagră, posibil datorită prevalenței mai mari a hipertensivilor cu renină scăzută în populația 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, 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 hidroelectrolitic

Similar oricărei terapii antihipertensive, la anumiți pacienți poate apărea hipotensiune simptomatică. Trebuie monitorizată apariția semnelor clinice ale dezechilibrului hidroelectrolitic, cum sunt hipovolemia, hiponatremia, alcaloza hipocloremică, hipomagneziemia 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, astfel putând 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 plasmatice 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 nivelurilor colesterolului și trigliceridelor.

La anumiți pacienți, tratamentul cu diuretice tiazidice poate precipita hiperuricemia și/sau guta. Datorită faptului că losartanul scade concentrațiile plasmatice ale acidului uric, losartanul, în asociere cu hidroclorotiazida, atenuază hiperuricemia indusă de diuretic.

Insuficiență hepatică

Tiazidele trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu disfuncție hepatică sau boală hepatică progresivă, deoarece poate determina colestază intrahepatică și datorită faptului că tulburări minore ale echilibrului hidroelectrolitic pot precipita coma hepatică.

Asocierea losartan și hidroclorotiazidă este contraindicată 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, Lorista H 50 mg/12,5 mg trebuie întrerupt 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 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 scădere a vederii sau durere oculară, cu debut acut, și pot apărea în decurs de câteva ore până la o săptămână de la administrarea medicamentului. Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul primar constă în întreruperea cât mai rapidă a administrării medicamentului. Dacă presiunea intraoculară rămâne necontrolată, pot fi luate prompt în considerare tratamente medicale sau chirurgicale. Factorii de risc pentru apariția glaucomului acut cu unghi închis pot include antecedente alergice la sulfonamidă sau 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 unui lupus eritematos sistemic.

Excipient

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 (vezi pct. 6.1).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Losartan

Rifampicina și fluconazolul pot reduce 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 a altor medicamente care determină creșterea nivelului seric de potasiu (de exemplu, medicamente 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.

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 antiinflamatoare) 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 trebuie administrată cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după începerea tratamentului concomitent, și periodic după aceea.

La unii pacienți cu funcție renală compromisă, care sunt tratați cu antiinflamatoare 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.

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.

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților 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).

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 timpul tratamentului cu losartan/hidroclorotiazidă comprimate.

Hidroclorotiazidă

În cazul tratamentului asociat cu diuretice tiazidice și următoarele medicamente, pot apărea interacțiuni:

Alcool, biberon, narcotice sau antidepresive:
Potențarea hipotensiunii ortostatice ortostatice.

Antidiabetice (orale și insulină):
Tratamentul cu tiazide poate afecta toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozelor de antidiabetic. Metforminul trebuie utilizat cu precauție, datorită riscului de acidoză lactică indusă de posibila insuficiență renală funcțională determinată de hidroclorotiazidă.

Alte antihipertensive
Efecte aditive.

Rășini (colestiramina și colestipolul)
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%.

Corticosteroidi, ACTH
Cresc depleția electroliților în particular hipokaliemie.

Aminele presoare (de exemplu adrenalina)
Poate apărea o reducere a răspunsului la amine presoare, dar nu atât încât să contraindica utilizarea acestora.

Relaxante musculare ce nu produc depolarizare (de exemplu tubocurarina)
Creștere posibilă a susceptibilității la relaxante musculare.

Litiu
Diureticele scad clearance-ul renal al litiului, crescând riscul de toxicitate, de aceea nu se recomandă

tratament concomitent.

Medicamente utilizate în tratamentul gutei (probenecid, sulfinpirazonă 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 sulfinpirazonă. 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, ciclofosamidă, metotrexat)

Tiazidele pot reduce excreția renală a medicamentelor citotoxice și potențază efectul mieloinhibitor.

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 hipomagneziemia indusă de tiazide poate favoriza debutul aritmiilor cardiace induse de digitală.

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 nivelurile plasmaticice ale calciului, prin scăderea excreției. Dacă trebuie utilizate suplimente de calciu, este necesară monitorizarea calcemiei, iar dozele se vor ajusta adecvat.

Efecte asupra examenelor de laborator

Tiazidele pot afecta testele funcționale paratiroidiene, datorită efectelor pe metabolismul 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 înainte de administrarea substanțelor de contrast iodate.

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

Hidroclorotiazida poate agrava tulburarea echilibrului electrolic, 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).

În ciuda faptului că 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, 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. 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).

Hidroclorotiazida

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 feto-placentară și poate determina efecte fetale și neonatale, cum sunt icterul, dezechilibrul electrolic și trombocitopenia.

Hidroclorotiazida 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 (ARA II):

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea asocierii losartan/hidroclorotiazidă în timpul alăptării, nu se recomandă utilizarea Lorista H și este de preferat ca în această perioadă 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 laptele uman în cantitate redusă. Tiazidele administrate în doze

mari care determină diureză intensă, pot inhiba secreția laptelui. Utilizarea Lorista H în timpul alăptării nu este recomandată. Dacă Lorista H trebuie utilizată 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, pot apărea, ocazional, amețeli sau somnolență.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse de mai jos se clasifică, în funcție de caz, pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, utilizând următoarea convenție:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ la $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ la $< 1/1\ 000$)
- Foarte rare ($< 1/10\ 000$),
- Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Rezumatul profilului de siguranță

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 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.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Mai sunt și alte reacții adverse raportate după introducerea pe piață a medicamentului, după cum urmează:

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Tulburări hepatobiliare	hepatită	rare
Investigații diagnostice	hiperpotasemie, creșteri ale ALT	rare

Reacții adverse observat la utilizarea componentelor individuale și care, potențial, pot apărea ca reacții adverse ale asocierii losartan potasic/hidroclorotiazidă sunt următoarele:

Losartan

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Tulburări hematologice și limfatice	anemie, purpura Henoch-Schlonlein, echimoze, hemoliză	mai puțin frecvente
	trombocitopenie	cu frecvență necunoscută
Tulburări cardiace	hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, sternalgie, angină pectorală, bloc AV de grad II, AVC, infarct de miocard, palpitații, aritmii (fibrilație atrială, bradicardie	mai puțin frecvente

	sinusală, tahicardie, tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară)	
Tulburări acustice și vestibulare	vertij, tinitus	mai puțin frecvente
Tulburări oculare	vedere încețoșată, senzație de arsură/înțepături oculare, conjunctivită, scăderea acuității vizuale	mai puțin frecvente
Tulburări gastrointestinale	durere abdominală, greață, diaree, dispepsie	frecvente
	constipație, dureri dentare, xerostomie, flatulență, gastrită, vărsături, obstipație	mai puțin frecvente
	pancreatită	cu frecvență necunoscută
Tulburări generale și la locul de administrare	astenie, oboseală, dureri toracice	frecvente
	edem facial, edem, febră	mai puțin frecvente
	simptome asemănătoare gripei, stare generală de rău	cu frecvență necunoscută
Tulburări hepatobiliare	tulburări ale funcției hepatice	cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	hipersensibilitate; reacții anafilactice, angioedem incluzând umflarea laringelui și a glotei care determină obstrucția căilor respiratorii și/sau umflarea feței, buzelor, faringelui și/sau limbii; la unii dintre acești pacienți a fost raportat în trecut angioedem în legătură cu administrarea altor medicamente, inclusiv inhibitori ai ECA;	rare
Tulburări de metabolice și de nutriție	anorexie, gută	mai puțin frecvente
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	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, artralgie, artrită, coxalgie, fibromialgie, slăbiciune musculară	mai puțin frecvente
	rabdomioliză	cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee, amețeli	frecvente
	nervozitate, parestezii, neuropatie periferică, tremor, vertij, migrenă, sincopă	mai puțin frecvente
	disgeuzie	cu frecvență necunoscută
Tulburări psihice	insomnie	frecvente
	anxietate, tulburări anxioase, panică, confuzie, depresie, vise anormale, tulburări de somn, somnolență, tulburări de memorie	mai puțin frecvente
Tulburări renale și ale căilor	tulburări renale, insuficiență	frecvente

urinare	renală	
	nicturie, polakiurie, infecții ale 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 de tract respirator superior, congestie nazală, sinuzită, afecțiuni ale sinusurilor	frecvente
	disconfort faringian, faringită, laringită, dispnee, bronșită, epistaxis, rinită, congestie respiratorie	mai puțin frecvente
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	alopecie, dermatită, piele uscată, eritem, eritem facial, fotosensibilitate, prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie, transpirații	mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	vasculită	mai puțin frecvente
	efecte ortostatice dependente de doză	cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	hiperpotasemie, scăderea ușoară a hematocritului și a hemoglobinemiei, hipoglicemie	frecvente
	creșterea ușoară a uremiei și creatininemiei	mai puțin frecvente
	creșterea concentrațiilor plasmatică ale enzimelor hepatice și a bilirubinemiei	foarte rare
	hiponatremie	cu frecvență necunoscută

Hidroclorotiazidă

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase) ¹	cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice	agranulocitoză, anemie aplastică, anemie hemolitică, leucopenie, purpură, trombocitopenie	mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	reații anafilactice	rare
Tulburări de 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 temporară, xantopsie	mai puțin frecvente

	efuziune coroidiană, miopie acută, glaucom acut cu unghi închis	cu frecvență necunoscută
Tulburări vasculare	angeită necrozantă (vasculită, vasculită cutanată)	mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	tulburări respiratorii, inclusiv pneumonie și edem pulmonar	mai puțin frecvente
	sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) (vezi punctul 4.4)	foarte rare
Tulburări gastrointestinale	sialoadenită, spasme, iritații gastrice, greață, vărsături, diaree, constipație	mai puțin frecvente
Tulburări hepatobiliare	icter (colestază intrahepatică), pancreatită	mai puțin frecvente
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	fotosensibilitate, urticarie, necroliză toxică epidermică	mai puțin frecvente
	lupus eritematos cutanat	cu frecvență necunoscută
Tulburări musculoscheletice 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 locul de administrare	febră, amețeli	mai puțin frecvente

¹Cancer 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. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct la:

Agencia 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

Există date clinice limitate asupra supradozării la om cu asocierea losartan și hidroclorotiazidă. Tratatamentul este simptomatic și de suport al funcțiilor vitale. Administrarea asocierii losartan și hidroclorotiazidă trebuie întreruptă, iar pacientul va fi pus sub supraveghere medicală atentă. Se recomandă lavaj gastric, dacă timpul de la ingestia medicamentului nu este prea lung și tratamentul deshidratării, corectarea dezechilibrului electrolitic, comei hepatice și hipotensiunii arteriale.

Losartan

Există date clinice limitate asupra supradozării la om.

Manifestările cele mai probabile ale supradozării pot fi hipotensiunea și tahicardia, totuși poate apărea și bradicardia, datorată stimulării parasimpatice (vagale). În caz de hipotensiune simptomatică, se va iniția un tratament de suport.

Nici losartanul și nici metabolitul său activ nu sunt eliminați prin hemodializă.

Hidroclorotiazidă

Simptomele și semnele clinice frecvente rezultă din pierderea de electroliți (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) și din deshidratare, datorată 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

Componentele din Lorista H exercită efecte aditive de reducere ale tensiunii arteriale, într-o măsură mai mare decât componentele individuale. Efectul este considerat rezultat al acțiunii complementare mutuale al celor două componente. Datorită efectului diuretic, hidroclorotiazida crește activitatea reninei plasmatică, crește secreția de aldosteron, scade potasemia și crește nivelurile 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 nivelurilor concentrațiilor acidului uric; asocierea losartan și hidroclorotiazidă reduce hiperuricemia indusă de diuretic.

Efectul antihipertensiv al asocierii losartan și hidroclorotiazidă 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 asocierii losartan și 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, presiunea diastolică, măsurată în poziție șezândă înainte de administrarea medicamentului, a fost redusă în medie cu 13,2 mm Hg.

Combinarea losartan și hidroclorotiazidă este eficientă în reducerea presiunii sanguine atât la femei, cât și la bărbați, fără diferențe rasiale, la tineri (< 65 ani) sau la vârstnici (≥ 65 ani) și este eficient în HTA de toate gradele.

Losartan

Losartan este un antagonist oral, sintetic, al receptorilor de angiotensină II (tip AT₁). Angiotensina II, un vasoconstrictor puternic, este hormonul principal de reglare al sistemului renină-angiotensină și un factor important în fiziopatologia hipertensiunii arteriale. Angiotensina II se leagă de receptorul AT₁, prezent în multe dintre țesuturi (de exemplu mușchii netezi vasculari, glandele 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 blochează selectiv receptorii AT₁. 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 metodă de sinteză.

Losartan nu se leagă de alți receptori hormonali sau canale de ioni, lucru important în ceea ce privește reglarea cardiovasculară. În plus, losartanul nu inhibă ECA (kininaza II), o enzimă responsabilă de descompunerea bradikininei. Astfel, nu apare o creștere a reacțiilor adverse mediate de bradikinină.

În timpul administrării losartan, datorită lipsei feed-back-ului negativ al angiotensinei II asupra secreției de renină, crește activitatea plasmatică a reninei (APR). Creșterea APR duce la o creștere a angiotensinei II în plasmă. Cu toate acestea, persistă activitatea antihipertensivă și scăderea concentrațiilor plasmaticice ale aldosteronului, ceea ce indică eficacitatea blocării receptorilor angiotensinei II. După întreruperea tratamentului cu losartan, APR și angiotensina II revin la valorile bazale 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 ce urmărea frecvența 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, analiza generală a 16 studii dublu-orb, cu 4 131 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 plasmaticice.

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 nivelurilor concentrațiilor plasmaticice 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 scăzut statistic semnificativ presiunea sanguină sistolică și diastolică. Măsurarea presiunii sanguine 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 relativ lentă a presiunii sanguine pe o perioadă de 24 ore. Efectul antihipertensiv a urmat ritmul circadian normal. Scăderea presiunii sanguine 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 presiunii sanguine (rebound). Chiar în condițiile unei scăderi considerabile a presiunii sanguine, administrarea de losartan nu a produs efecte clinice importante asupra frecvenței cardiace.

Losartan are aceeași eficiență la hipertensivii bărbați și femei, tineri (< 65 ani) și vârstnici (≥ 65 ani).

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 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 criteriile 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 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.

Studiul LIFE

Studiul LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) a fost un studiu clinic randomizat, triplu-orb, controlat activ, efectuat la 9 193 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-blocanților.

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% ($p=0,021$, $Î$ 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.

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 plasmatică și crește secreția de aldosteron, având drept consecință creșterea excreției urinare și pierderi de

bicarbonat, și scăderi ale potasiului seric. Legătura renină-aldosteron este mediată de angiotensina II și, de aceea, administrarea în asociere 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 (ÎI 95 %: 1,23-1,35) pentru BCC și de 3,98 (ÎI 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 (ÎI 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 sistemică a comprimatelor de losartan 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 l. Studiile la șobolani arată că losartanul nu trece sau trece în cantități neglijabile prin bariera hematoencefalică.

Hidroclorotiazidă

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

Metabolizare

Losartan

Losartanul administrat intravenos 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 plămâni 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 prin urină, iar 6% din doză este eliminată prin urină sub formă de metabolit activ. Farmacocinetica losartanului și metabolitului activ este liniară 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 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 metabolizilor săi.

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

Hidroclorotiazidă

Hidroclorotiazida nu este nici metabolizată și nici eliminată rapid pe cale renală.

Atunci când concentrațiile plasmatice au fost urmărite pe o perioadă de cel puțin 24 ore, s-a observat că timpul de înjumătățire plasmatică variază între 5,6 și 14,8 ore. Cel puțin 61% din doza orală este eliminată sub formă nemodificată după 24 ore.

Caracteristici după administrare

Losartan-hidroclorotiazidă

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

Losartan

După administrare orală la pacienți cu ciroză hepatică alcoolică, fază ușoară 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 la subiecți sănătoși, bărbați, japonezi și non-japonezi nu este diferită. Cu toate acestea, ASC a metabolitului acidului carboxilic (E-3174) pare a fi 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 non-clinice ale studiilor convenționale de siguranță farmacologică și genotoxicitate nu arată prezența vreunei probleme de siguranță la oameni.

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 derminat o scădere a parametrilor seriei eritrocitare (eritrocite, hemoglobină, hematocrit), o creștere a valorii N-ureei serice, o scădere a greutății inimii (fără o corelație histologică) și modificări gastrointestinale (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 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 (E460)

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză (E464)

Talc

Macrogol 4000

Galben de chinolină (E104)

Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru 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 cu un blister PVC-PVDC/Al a 14 comprimate filmate.

Cutie cu 2 blistere PVC-PVDC/Al a câte 7 comprimate filmate.

Cutie cu 2 blistere PVC-PVDC/Al a câte 14 comprimate filmate.

Cutie cu 4 blistere PVC-PVDC/Al a câte 7 comprimate filmate.

Cutie cu 4 blistere PVC-PVDC/Al a câte 14 comprimate filmate.

Cutie cu 8 blistere PVC-PVDC/Al a câte 7 comprimate filmate.

Cutie cu 6 blistere PVC-PVDC/Al a câte 14 comprimate filmate.

Cutie cu 12 blistere PVC-PVDC/Al a câte 7 comprimate filmate.

Cutie cu 7 blistere PVC-PVDC/Al a câte 14 comprimate filmate.

Cutie cu 14 blistere PVC-PVDC/Al a câte 7 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. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8030/2015/01-10

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2023