

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Erynorm plus, 50 mg/12,5 mg, film tablete

INN: losartan, hidrohloriazid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži:

50 mg losartan-kalijuma i 12,5 mg hidrohloriazida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bele, okrugle, bikonveksne film tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Erynorm plus je indikovano u terapiji esencijalne hipertenzije kod pacijenata čiji krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan pojedinačnom primenom losartana ili hidrohloriazida.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Hipertenzija

Kombinacija losartana i hidrohloriazida se ne primenjuje kao inicijalna terapija, već kod pacijenata čiji krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan pojedinačnom primenom losartana ili hidrohloriazida.

Titriranje doze se preporučuje svakom aktivnom supstancom posebno (losartan i hidrohloriazid).

Kada je to klinički opravdano, može se razmotriti direktan prelaz sa monoterapije na terapiju fiksnom kombinacijom kod pacijenata čiji krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan.

Uobičajena doza održavanja je jedna tableta leka Erynorm plus (losartan 50 mg/hidrohloriazid 12,5 mg) jednom dnevno. Kod pacijenata kod kojih se ne postiže adekvatan odgovor, doza se može povećati na 100 mg losartana/25 mg hidrohloriazida, odnosno 2 tablete na dan. Ovo je ujedno i maksimalna preporučena dnevna doza. Generalno, antihipertenzivni efekat se postiže tokom tri do četiri nedelje nakon početka terapije.

Primena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i pacijenata na hemodijalizi

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-50 mL/min). Kod pacijenata na hemodijalizi ne preporučuje se primena losartana i

hidrohlortiazida. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min), lek losartan/hidrohlortiazid se ne sme primenjivati (videti 4.3).

Primena kod pacijenata u stanjima smanjenog intravaskularnog volumena

Pre upotrebe tableta losartan/hidrohlortiazida treba korigovati smanjen intravaskularni volumen i/ili smanjenu koncentraciju natrijuma.

Primena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre

Primena kombinacije losartana i hidrohlortiazida je kontraindikovana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti 4.3.).

Primena kod starijih pacijenata

Prilagođavanje doze uglavnom nije potrebno kod starijih pacijenata.

Primena kod dece i adolescenata (mlađih od 18 godina)

Nema podataka o primeni kombinacije losartana i hidrohlortiazida kod dece i adolescenata. Zbog toga, kombinaciju losartana i hidrohlortiazida ne treba primenjivati kod dece i adolescenata.

Način primene

Lek Erynorm plus, film tablete, se može primenjivati istovremeno sa drugim antihipertenzivima (videti odeljke 4.3; 4.4; 4.5 i 5.1).

Lek Erynorm plus, film tablete, treba progutati cele, sa dovoljnom količinom vode.

Lek se može uzimati sa hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na losartan, derivate sulfonamida (kao što je hidrohlortiazid) ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Hipokalemija ili hiperkalcemija rezistentna na terapiju
- Teško oštećenje funkcije jetre, holestaza i bilijarna opstrukcija
- Refraktorna hiponatremija
- Simptomatska hiperurikemija/giht
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4. i 4.6.)
- Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 mL/min)
- Anurija
- Istovremena primena leka Erynorm plus sa lekovima koji sadrže aliskiren je kontraindikovana kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 mL/min/1,73 m²)(videti odeljke 4.5 i 5.1)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Losartan

Angioedem

Pacijente sa angioedemom u anamnezi (oticanje lica, usana, grla i/ili jezika) treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.8).

Hipotenzija i stanja smanjenog intravaskularnog volumena

Simptomatska hipotenzija, posebno nakon prve doze, se može javiti kod pacijenata sa smanjenim intravaskularnim volumenom i/ili smanjenom koncentracijom natrijuma (npr. pri upotrebi velikih doza diuretika, kod ishrane sa nedovoljnim unosom soli, dijareje ili povraćanja). Ova stanja treba korigovati pre primene leka Erynorm plus film tableta (videti odeljke 4.2 i 4.3).

Disbalans elektrolita

Treba imati u vidu da je elektrolitni disbalans česta pojava kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega, bez obzira da li su oboleli od dijabetesa ili ne. Iz tog razloga treba pažljivo kontrolisati koncentraciju kalijuma u plazmi i klirens kreatinina, posebno kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i klirensom kreatinina između 30-50 mL/min.

Istovremena primena diuretika koji štede kalijum, suplemenata kalijuma odnosno zamena za so koje sadrže kalijum ili bilo kog leka koji može povećati koncentraciju kalijuma (npr. lekovi koji sadrže trimetoprim) sa kombinacijom losartana i hidrohloriazida se ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Na osnovu farmakokinetičkih podataka koji ukazuju na značajno povećanje koncentracije losartana u plazmi kod pacijenata sa cirozom, savetuje se primena manjih doza leka Erynorm plus film tableta kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema dostupnih podataka o primeni losartana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, zbog čega je kontraindikovana primena leka Erynorm plus kod ovih pacijenata (videti odeljke 4.2, 4.3. i 5.2.).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Usled inhibicije sistema renin-angiotenzin-aldosteron, može doći do poremećaja bubrežne funkcije uključujući i bubrežnu insuficijenciju (pre svega u stanjima u kojima bubrežna funkcija zavisi od sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), kao što su teška srčana insuficijencija i već postojeći poremećaj bubrežne funkcije).

Kao i drugi lekovi koji utiču na RAAS, losartan može dovesti do povećane koncentracije uree i kreatinina u serumu kod pacijenata koji imaju bilateralnu stenozu bubrežnih arterija ili stenozu arterije jedinog bubrega koji je u funkciji; ove promene mogu biti reverzibilne nakon prekida terapije. Lek Erynorm plus se treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa bilateralnom stenozom renalne arterije ili stenozom renalne arterije jedinog funkcionalnog bubrega.

Transplantacija bubrega

Nema dostupnih podataka o primeni kombinacije losartana i hidrohloriazida kod pacijenata kojima je nedavno transplantiran bubreg.

Primarni hiperaldosteronizam

Pacijenti sa primarnim hiperaldosteronizmom generalno neće adekvatno reagovati na antihipertenzivne lekove čiji je mehanizam dejstva inhibicija renin-angiotenzin sistema. U ovim slučajevima se ne preporučuje upotreba leka Erynorm plus.

Koronarno oboljenje srca i cerebrovaskularna oboljenja

Kao i sa drugim antihipertenzivnim lekovima, preveliko sniženje krvnog pritiska kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca ili cerebrovaskularnim oboljenjima, može izazvati infarkt miokarda ili moždani udar.

Srčana insuficijencija

Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, sa ili bez oštećenja bubrežne funkcije, kao i pri primeni drugih lekova koji deluju na sistem renin-angiotenzin, postoji rizik od pojave teške arterijske hipotenzije i (često akutne) oštećenja funkcije bubrega.

Stenoza aorte i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i pri primeni drugih vazodilatatora, potreban je poseban oprez pri primeni ovog leka kod pacijenata sa aortnom ili mitralnom stenozom ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Etničke razlike

Kao što je primećeno pri primeni inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitori), losartan i ostali antagonisti angiotenzina su manje efikasni u snižavanju krvnog pritiska kod pripadnika afro-američke rase, verovatno zbog veće prevalencije stanja niskih vrednosti renina kod pripadnika afro-američke rase sa hipertenzijom.

Trudnoća

Ne treba započinjati sa primenom antagonista receptora angiotenzina II tokom trudnoće. Osim ukoliko se nastavak terapije antagonista receptora angiotenzina II smatra neophodnim, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima dobro utvrđen bezbednosni profil pri primeni tokom trudnoće. Kada se utvrdi trudnoća treba odmah prestati sa terapijom antagonista receptora angiotenzina II i ukoliko je moguće započeti sa alternativnom terapijom (videti odeljke 4.3 i 4.6).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)

Postoje podaci da istovremena primena ACE inhibitora, antagonista receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od nastanka hipotenzije, hiperkalemije i slabljenja bubrežne funkcije (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju). Dvojna blokada RAAS istovremenom primenom ACE inhibitora, antagonista receptora angiotenzina II ili aliskirena se prema tome ne preporučuje (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Ukoliko se terapija dvojnog blokadom smatra apsolutno neophodnom, ona treba da se sprovede pod nadzorom lekara specijaliste i uz redovno praćenje bubrežne funkcije, koncentracije elektrolita i vrednosti krvnog pritiska. ACE inhibitore i antagoniste receptora angiotenzina II ne treba primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Hidrohlortiazid

Hipotenzija i disbalans elektrolita/tečnosti

Kao i pri primeni ostalih antihipertenzivnih lekova, kod nekih pacijenata se može javiti simptomatska hipotenzija. Pacijente treba observirati po pitanju kliničkih znakova poremećaja tečnosti ili elektrolita npr. smanjenja volumena, hiponatremije, hipohloremijske alkaloze, hipomagnezije ili hipokalemije koja se može javiti tokom interkurentne dijareje ili povraćanja. Periodično određivanje koncentracije elektrolita u serumu treba sprovesti u odgovarajućim intervalima kod ovih pacijenata. Diluciona hiponatremija se može javiti kod edematoznih pacijenata tokom toplog vremena.

Metabolički i endokrini efekti

Terapija tiazidima može smanjiti toleranciju glukoze. Može biti potrebno prilagođavanje doze antidijabetika, uključujući insulin (videti odeljak 4.5.). Latentan dijabetes može postati manifestan tokom terapije tiazidnim diureticima. Tiazidi mogu smanjiti urinarnu ekskreciju kalcijuma i prouzrokovati intermitentni i blagi porast koncentracije kalcijuma u serumu. Izražena hiperkalcijemija može biti dokaz postojanja latentnog hiperparatireoidizma.

Primenu tiazida treba obustaviti pre nego što se sprovedu testovi za utvrđivanje funkcije paratireoidne žlezde.

Porast vrednosti holesterola i triglicerida može biti povezan sa terapijom tiazidnim diureticima.

Terapija tiazidima može da izazove hiperurikemiju i/ili giht kod nekih pacijenata. Zbog toga što smanjuje koncentraciju mokraćne kiseline, losartan u kombinaciji sa hidrohlortiazidom ublažava hiperurikemiju izazvanu diureticima.

Poremećaji oka

Horioidalna efuzija, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog ugla:

Sulfonamidi i njihovi derivati su lekovi koji mogu izazvati idiosinkratsku reakciju, koja dovodi do horioidalne efuzije sa defektima u vidnom polju, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog ugla. Simptomi uključuju akutni početak smanjenja oštine vida ili bol u oku i tipično nastaje u toku nekoliko sati ili nedelja od početka terapije. Nelečen glaukom zatvorenog ugla može dovesti do trajnog gubitka vida. Treba prekinuti sa primenom leka što je pre moguće. Treba razmotriti hitnu medicinsku ili hiruršku intervenciju ukoliko se intraokularni pritisak ne može adekvatno kontrolisati. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog ugla uključuju alergiju na sulfonamide ili penicilin u anamnezi.

Oštećenje funkcije jetre

Tiazide treba primenjivati oprezno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili progresivnim oboljenjem jetre, zato što mogu da izazovu intrahepatičnu holestazu i zato što male promene u ravnoteži tečnosti i elektrolita mogu da izazovu hepatičku komu.

Lek Erynorm plus je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim stepenom oštećenja funkcije jetre (videti odeljke 4.3. i 5.2.).

Nemelanomski karcinom kože

Povećan rizik od nemelanomskog karcinoma kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [bazocelularni karcinom (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i planocelularni karcinom (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidrohlorotiazidu zabeležen je u dve epidemiološke studije zasnovane na Nacionalnom registru malignih oboljenja Danske. Fotosenzitivno dejstvo hidrohlorotiazida može da predstavlja mogući mehanizam za nastanak NMSC.

Pacijente koji uzimaju hidrohlorotiazid potrebno je informisati o riziku od NMSC-a i savetovati da redovno kontrolišu svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije i da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Pacijente treba posavetovati o mogućim preventivnim merama, kao što je ograničena izloženost sunčevoj svetlosti i UV zracima i, u slučaju izloženosti, korišćenje odgovarajuće zaštite, radi minimiziranja rizika od kancera kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobijenog biopsijom. Takođe može da bude potrebno da se razmotri opravdanost primene hidrohlorotiazida kod pacijenata koji su ranije imali NMSC (takođe videti odeljak 4.8).

Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidrohlorotiazida prijavljeni su vrlo retki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući sindrom akutnog respiratornog distresa (ARDS).

Plućni edem obično se razvija unutar nekoliko minuta do sati nakon uzimanja hidrohlorotiazida; na početku, simptomi uključuju dispneju, povišenu telesnu temperature (groznicu), pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, hidrohlorotiazid treba povući i dati odgovarajuću terapiju.

Hidrohlorotiazid se ne sme davati pacijentima koji su prethodno imali ARDS nakon uzimanja hidrohlorotiazida.

Ostalo

Kod pacijenata koji dobijaju tiazide, mogu nastati reakcije preosetljivosti sa ili bez prisustva alergije ili bronhijalne astme u anamnezi. Pri primeni tiazida zabeležena je egzacerbacija ili aktivacija sistemskog eritematoznog lupusa. Lek Erynorm plus sadrži aktivnu supstancu hidrohlorotiazid koja može dati pozitivan rezultat na doping testu. Upotreba ovog leka kao doping sredstva može dati nepredvidive posledice, pri čemu nisu isključeni ozbiljni rizici po zdravlje.

Erynorm plus može biti manje efikasan kod pacijenata afro-američke (crne) rase.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Ovaj lek sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsopcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Losartan

Prijavljeno je da rifampicin i flukonazol smanjuju koncentraciju aktivnog metabolita. Kliničke posledice ovih interakcija nisu procenjivane.

Kao i pri primeni drugih lekova koji blokiraju angiotenzin II ili njegova dejstva, istovremena primena diuretika koji štede kalijum (npr. spironolakton, triamteren, amilorid), suplemenata koji sadrže kalijum, zamena za so koje sadrže kalijum ili drugih lekova koji mogu da povećaju koncentraciju kalijuma u serumu (npr. lekovi koji sadrže trimetoprim), može dovesti do povećanja koncentracije kalijuma u serumu. Istovremena primena se ne preporučuje.

Kao i pri primeni drugih lekova koji utiču na ekskreciju natrijuma, ekskrecija litijuma može biti smanjena. Prema tome, koncentraciju litijuma u serumu treba redovno kontrolisati ukoliko soli litijuma treba primenjivati istovremeno sa antagonistima receptora angiotenzina II.

Kada se antagonisti angiotenzina II primenjuju istovremeno sa nesteroidnim antiinflamatornim lekovima, NSAIL (npr. selektivni COX-2 inhibitori, acetilsalicilna kiselina u antiinflamatornim dozama i neselektivni NSAIL), može doći do smanjenja antihipertenzivnog dejstva. Istovremena primena antagonista receptora angiotenzina II ili diuretika i NSAIL može dovesti do povećanja rizika od pogoršanja bubrežne funkcije,

uključujući i nastanak akutne bubrežne insuficijencije i povećanja koncentracije kalijuma u serumu, posebno kod pacijenata sa već oslabljenom bubrežnom funkcijom. Ove kombinacije treba oprezno primenjivati naročito kod osoba starije životne dobi. Pacijente treba adekvatno hidrirati i razmotriti praćenje bubrežne funkcije na početku primene istovremene terapije i kasnije periodično.

Kod nekih pacijenata sa kompromitovanom bubrežnom funkcijom koji su bili na terapiji NSAIL, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, istovremena primena antagonista receptora angiotenzina II može imati kao posledicu dalje pogoršanje bubrežne funkcije. Ova dejstva su obično reverzibilna.

Podaci iz kliničkih studija su pokazali da dvostruka blokada RAAS prilikom istovremene primene ACE inhibitora, antagonista receptora angiotenzina II ili aliskirena je udružena sa većom učestalošću neželjenih efekata kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) u odnosu na pojedinačnu primenu nekog leka koji deluje na RAAS (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Drugi lekovi koji dovode do hipotenzije kao što su triciklični antidepresivi, antipsihotici, baklofen, amifostin: istovremena primena sa ovim lekovima koji snižavaju krvni pritisak kao glavno ili neželjeno dejstvo, može povećati rizik od hipotenzije.

Hidrohlortiazid

Kada se istovremeno primenjuju, sledeći lekovi mogu dovesti do interakcije sa tiazidnim diureticima:

Alkohol, barbiturati, narkotici ili antidepresivi

Može doći do pojačanja ortostatske hipotenzije.

Antidijabetici (lekovi za oralnu upotrebu i insulin)

Terapija tiazidima može uticati na toleranciju glukoze. Prilagođavanje doze antidijabetičkog leka može biti potrebno. Metformin treba primenjivati sa oprezom zbog rizika od mogućeg nastanka laktatne acidoze indukovane mogućom funkcionalnom bubrežnom insuficijencijom povezanom sa primenom hidrohlortiazida.

Drugi antihipertenzivni lekovi

Aditivno dejstvo.

Holestiramin i holestipol smole

Resorpcija hidrohlortiazida je oštećena u prisustvu anjonskih jonoizmenjivačkih smola. Pojedinačne doze holestiramina ili holestipola vezuju hidrohlortiazid i smanjuju resorpciju iz gastrontestinalnog trakta za 85% odnosno 43%, sledstveno.

Kortikosteroidi, ACTH

Može doći do izraženog smanjenja koncentracije elektrolita, naročito hipokalemije.

Kateholamini (npr. adrenalin)

Moguće smanjenje odgovora na kateholamine ali ne u dovoljnoj meri kako bi se sprečavala njihova primena.

Mišićni relaksansi, nedepolarizirajući (npr. tubokurarin)

Moguće pojačanje odgovora na mišićne relaksanse.

Litijum

Diuretici smanjuju bubrežni klirens litijuma i doprinose visokom riziku od toksičnosti litijuma; istovremena primena se ne preporučuje.

Lekovi koji se primenjuju u terapiji gihta (probenecid, sulfipirazon i alopurinol)

Prilagođavanje doze urikozuričnih lekova može biti neophodno s obzirom da hidrohlortiazid može povećati koncentraciju mokraćne kiseline u serumu. Povećanje doze probenecida ili sulfipirazona može biti neophodno. Istovremena primena tiazidnih diuretika može povećati incidencu reakcija preosetljivosti na alopurinol.

Antiholinergički lekovi (npr. atropin, biperiden)

Povećanje bioraspoloživosti tiazidnih diuretika smanjenjem gastrointestinalnog motiliteta i brzine pražnjenja želuca.

Citotoksični lekovi (npr. ciklofosamid, metotreksat)

Tiazidni diuretici mogu da smanje renalnu ekskreciju citotoksičnih lekova i da pojačaju njihovo mijelosupresivno dejstvo.

Salicilati

U slučaju primene velikih doza salicilata, hidrohloriazid može pojačati toksično dejstvo salicilata na centralni nervni sistem.

Metildopa

Postoje izolovani slučajevi hemolitičke anemije koji se javljaju pri istovremenoj primeni hidrohloriazida i metildope.

Ciklosporin

Istovremena terapija ciklosporinom može povećati rizik od nastanka hiperurikemije i drugih komplikacija tipa gihta.

Glikozidi digitalisa

Tiazidima indukovana hipokalemija ili hipomagnezemija može uticati na nastanak srčanih aritmija indukovanih glikozidima digitalisa.

Lekovi na koje utiču promene koncentracije kalijuma u serumu

Periodično praćenje koncentracije kalijuma u serumu i EKG-a se preporučuje kada se kombinacija losartan/hidrohloriazid primenjuje zajedno sa lekovima na koje utiču promene koncentracija kalijuma (npr. glikozidi digitalisa i antiaritmici) kao i sa lekovima koji indukuju *torsades de pointes* (tip ventrikularne tahikardije), uključujući i neke antiaritmike, pri čemu je hipokalemija predisponirajući faktor za nastanak *torsades de pointes* (tip ventrikularna tahikardija):

- Antiaritmici klase Ia (npr. hinidin, hidrohininidin, dizopiramid).
- Antiaritmici klase III (npr. amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- Neki antipsihotici (npr. tioridazin, hlompromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimoqid, haloperidol, droperidol).
- Drugi lekovi (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vinkamin i.v.).

Soli kalcijuma

Tiazidni diuretici mogu povećati koncentraciju kalcijuma u serumu zbog smanjene ekskrecije. Ukoliko se suplementi kalcijuma moraju propisati, treba pratiti koncentraciju kalcijuma u serumu i u skladu s tim uskladiti doziranje kalcijuma.

Interakcije sa laboratorijskim testovima

Zbog svog dejstva na metabolizam kalcijuma, tiazidni diuretici mogu uticati na rezultate testova za ispitivanje funkcije paratiroidne žlezde (videti odeljak 4.4).

Karbamazepin

Rizik od nastanka simptomatske hiponatremije. Neophodno je kliničko i biohemijsko praćenje.

Jodna kontrastna sredstva

U slučaju dehidracije indukovane diureticima, postoji povećan rizik od akutne bubrežne insuficijencije, posebno pri primeni velikih doza proizvoda na bazi joda. Pacijente treba rehidrirati prethodno.

Amfotericin B (parenteralno), kortikosteroidi, ACTH, stimulirajući laksativi ili glicirizin (nalazi se u sladiću)

Hidrohloriazid može pojačati dizbalans elektrolita, a posebno hipokalemiju.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Antagonisti receptora angiotenzina II

Primena antagonista receptora angiotenzina II se ne preporučuje u toku prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4). Primena antagonista receptora angiotenzina II je kontraindikovana u toku drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Iako epidemiološki dokazi o teratogenom dejstvu ACE inhibitora tokom prvog trimestra trudnoće nisu potpuni, ne može se isključiti mali porast rizika. Iako ne postoje kontrolisani epidemiološki podaci o riziku primene antagonista receptora angiotenzina II, može postojati sličan rizik za ovu grupu lekova. Ukoliko kontinuirana terapija antagonistima receptora angiotenzina II nije neophodna, pacijentkinjama koje planiraju trudnoću treba uvesti alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima dokazan bezbednosni profil u trudnoći. Čim se trudnoća utvrdi treba prekinuti terapiju antagonistima receptora angiotenzina II i započeti terapiju drugim lekom.

Terapija antagonistima receptora angiotenzina II u drugom i trećem trimestru dovodi do fetotoksičnosti (smanjenje bubrežne funkcije, oligohidramnion, kasna osifikacija lobanje) i neonatalne toksičnosti (bubrežna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija) (videti odeljak 5.3).

Ako je došlo do upotrebe antagonista receptora angiotenzina II u drugom trimestru trudnoće, preporučuje se ultrazvučna kontrola renalne funkcije i lobanje.

Decu majki koje su tokom trudnoće primenjivale antagoniste receptora angiotenzina II treba kontrolisati zbog moguće pojave hipotenzije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Hidrohlortiazid

Postoje ograničeni podaci o primeni hidrohlortiazida tokom trudnoće, posebno tokom prvog trimestra. Studije na životinjama ne postoje.

Hidrohlortiazid prolazi kroz placentu. Na osnovu farmakološkog mehanizma dejstva hidrohlortiazida, njegova primena tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće može kompromitovati fetoplacentalnu perfuziju i prouzrokovati dejstva na fetus i novorođenče, kao što su ikterus, poremećaj ravnoteže elektrolita i trombocitopeniju. Hidrohlortiazid ne treba primenjivati u slučaju edema u trudnoći, hipertenzije u trudnoći ili preeklampsije zbog rizika od smanjenja volumena plazme i placentalne hipoperfuzije, a bez korisnog dejstva na tok bolesti.

Hidrohlortiazid ne treba primenjivati u terapiji esencijalne hipertenzije kod trudnica osim u retkim slučajevima kada se ne može primeniti druga terapija.

Dojenje

Antagonisti receptora angiotenzina II

Zbog toga što ne postoje podaci o primeni kombinacije losartan/hidrohlortiazid tokom dojenja, lek Erynorm plus se ne preporučuje u ovom periodu, već neki drugi lek čiji je bezbednosni profil bolje utvrđen, posebno u slučaju dojenja novorođenčeta ili prevremeno rođenih beba.

Hidrohlortiazid

Hidrohlortiazid se izlučuje u majčino mleko u malim količinama. Tiazidni diuretici u većim dozama izazivaju intenzivnu diurezu pa tako mogu inhibirati produkciju mleka. Ne preporučuje se primena leka Erynorm plus tokom dojenja. Ukoliko se ipak primenjuje tokom dojenja treba primenjivati najmanju dozu koja ima terapijski efekat.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja kombinacije losartan/hidrohlortiazid na psihofizičke sposobnosti upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ipak treba uzeti u obzir da se vrtoglavica ili pospanost mogu povremeno javiti u toku uzimanja antihipertenzivne terapije, posebno pri započinjanju terapije ili pri povećanju doze.

4.8. Neželjena dejstva

Navedena neželjena dejstva razvrstana su prema klasi sistema organa i kategoriji učestalosti na sledeći način:

veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$); učestalost nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima sa kombinacijom losartan/hidrohlortiazid nisu registrovana neželjena dejstva specifična za ovu kombinaciju. Neželjena dejstva koja su se javljala su bili ona koja se inače javljaju za pojedinačne komponente ove kombinacije.

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima esencijalne hipertenzije, vrtoglavica je bila jedino neželjeno dejstvo prijavljeno kao specifično za aktivnu supstancu, koji se javljalo kod 1% ili više pacijenata koji su koristili losartan i hidrohlortiazid u odnosu na placebo.

Neželjena dejstva koja su se javila tokom post-marketinškog perioda:

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija	Učestalost
Hepatobilijarni poremećaji	Hepatitis	Retko
Ispitivanja	Hiperkalemija, povećanje vrednosti ALT	Retko

Neželjene reakcije koje su uočene kod pojedinačnih komponenti ove kombinacije i mogu biti potencijalno neželjene reakcije ove kombinacije su sledeće:

Losartan

Sledeće neželjene reakcije su prijavljene prilikom primene losartana tokom kliničkih studija i post-marketinškog praćenja:

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija	Učestalost
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	Anemija, <i>Henoch-Schonlein</i> purpura, ekhimoze, hemoliza	Povremeno
	Trombocitopenija	Nepoznato
<i>Kardiološki poremećaji</i>	Hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sternalgia, angina pektoris, AV blok II stepena, cerebrovaskularni događaj, infarkt miokarda, palpitacije, aritmije (atrijalna fibrilacija, sinusna bradikardija, tahikardija, ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija)	Povremeno
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	Vertigo, tinitus	Povremeno
<i>Poremećaji oka</i>	Zamućen vid, osećaj peckanja/bockanja u oku, konjunktivitis, smanjenje oštine vida	Povremeno
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Bol u abdomenu, mučnina, dijareja, dispepsija	Često
	Konstipacija, bolovi u zubima, suvoća usta, flatulencija, gastritis, povraćanje, opstipacija	Povremeno
	Pankreatitis	Nepoznato
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Astenija, zamor, bol u grudima	Često
	Edem lica, edem, povišena telesna temperatura	Povremeno
	Simptomi slični gripu, slabost	Nepoznato
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Poremećaji funkcije jetre	Nepoznato

<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	Preosetljivost: anafilaktička reakcija, angioedem uključujući oticanje larinksa i glotisa koji izaziva opstrukciju disajnih puteva i/ili oticanje lica, usana, ždrela i/ili jezika; kod nekih pacijenata angioedem je prijavljen u anamnezi i u vezi je sa primenom drugih lekova uključujući ACE inhibitore	Retko
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	Anoreksija, giht	Povremeno
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	Grčevi u mišićima, bol u leđima, bol u nogama, mijalgija	Često
	Bol u rukama, oticanje zglobova, bol u kolenu, mišićnoskeletni bol, bol u ramenu, ukočenost, artralgiya, artritis, koksalgija, fibromijalgija, mišićna slabost	Povremeno
	Rabdomioliza	Nepoznato
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Glavobolja, vrtoglavica	Često
	Nervoza, parestezije, periferna neuropatija, tremor, migrena, sinkopa	Povremeno
	Disgeuzija	Nepoznato
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Insomnija	Često
	Anksioznost, anksiozni poremećaj, panični poremećaj, konfuzija, depresija, neuobičajeni snovi, poremećaj sna, somnolencija, poremećaj pamćenja	Povremeno
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	Oštećenje funkcije bubrega, bubrežna insuficijencija	Često
	Noćno mokrenje, češće mokrenje, infekcije urinarnog trakta	Povremeno
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>	Smanjen libido, erektilna disfunkcija/impotencija	Povremeno
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Kašalj, infekcije gornjeg respiratornog trakta, nazalna kongestija, sinuzitis, oboljenje sinusa	Često
	Bol u ždrelu, faringitis, laringitis, dispneja, bronhitis, epistaksa, rinitis, respiratorna kongestija	Povremeno
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Alopecija, dermatitis, suvoća kože, eritem, naleti crvenila, fotosenzitivnost, pruritus, osip, urtikarija, znojenje	Povremeno
<i>Vaskularni poremećaji</i>	Vaskulitis	Povremeno
	Dozno zavisni ortostatski uticaji	Nepoznato
<i>Ispitivanja</i>	Hiperkalemija, blago smanjenje hematokrita i hemoglobina, hipoglikemija	Često

	Blago povećanje koncentracije uree i kreatinina u serumu	Povremeno
	Povećanje vrednosti enzima jetre i bilirubina	Veoma retko
	Hiponatremija	Nepoznato

Hidrohloriazid

Klasa sistema organa	Neželjenareakcija	Učestalost
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	Agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitička anemija, leukopenija, purpura, trombocitopenija	Povremeno
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	Anafilaktička reakcija	Retko
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	Anoreksija, hiperglikemija, hiperurikemija, hipokalemija, hiponatremija	Povremeno
<i>Psijatrijski poremećaji</i>	Insomnija	Povremeno
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Glavobolja	Često
<i>Poremećaji oka</i>	Prolazno zamućenje vida, ksantopsija	Povremeno
	Horoidalna efuzija, akutna miopija, akutni glaukom zatvorenog ugla	Nepoznato
<i>Vaskularni poremećaji</i>	Nekrotizirajući angiitis (vaskulitis, kožni vaskulitis)	Povremeno
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Respiratorni distres uključujući pneumonitis i pulmonarni edem	Povremeno
	Sindrom akutnog respiratornog distresa (ARDS) (videti odeljak 4.4)	Veoma retko
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Sijaloadenitis, spazmi, iritacija želuca, mučnina, povraćanje, dijareja, konstipacija	Povremeno
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Ikterus (intrahepatička, holestaza), pankreatitis	Povremeno
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Fotosenzitivnost, urtikarija, toksična epidermalna nekroliza	Povremeno
	Kožni eritematozni lupus	Nepoznato
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	Grčevi u mišićima	Povremeno
<i>Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)</i>	Nemelanomski karcinom kože (bazocelularni karcinom i planocelularni karcinom)	Nepoznato
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	Glikozurija, intersticijalni nefritis, renalna disfunkcija, renalna insuficijencija	Povremeno
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Povišena telesna temperatura, vrtoglavica	Povremeno

Opis odabranih neželjenih reakcija

Nemelanomski karcinom kože: Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohloriazida i nemelanomskog karcinoma kože (NMSC) primećena je povezanost zavisna od kumulativne doze (takođe videti odeljke 4.4 i 5.1).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nisu dostupni specifični podaci o terapiji predoziranja kombinacijom losartan/hidrohloriazid. Terapija je simptomatska i suportivna. Terapiju losartan/hidrohloriazidom treba prekinuti i pažljivo pratiti pacijenta. Predložene mere uključuju indukciju povraćanja, ukoliko je lek nedavno uzet, korekciju dehidracije, disbalansa elektrolita, hepatičke kome i hipotenzije po utvrđenim procedurama.

Losartan

Ograničeni su podaci o predoziranju kod ljudi. Najverovatnija manifestacija predoziranja bila bi hipotenzija i tahikardija; bradikardija bi mogla da se javi usled parasimpatičke (vagusne) stimulacije. Ukoliko se javi simptomatska hipotenzija, treba uvesti suportivnu terapiju.

Ni losartan ni aktivni metabolit ne mogu se ukloniti hemodijalizom.

Hidrohloriazid

Najčešći znaci i simptomi koji su zabeleženi su oni izazvani smanjenjem koncentracije elektrolita (hipokalemija, hipohloremija, hiponatremija) i dehidracija kao posledica ekscesivne diureze. Ako su bili primenjeni i glikozidi digitalisa, hipokalemija može da izazove srčane aritmije.

Nije utvrđen stepen u kojem se hidrohloriazid može ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem; antagonisti receptora angiotenzina II i diuretici

ATC šifra: C09DA01

Kombinacija losartana i hidrohloriazida

Pokazalo se da komponente kombinacije losartana i hidrohloriazida imaju aditivno dejstvo na sniženje krvnog pritiska, snižavajući krvni pritisak u većem stepenu nego svaka od komponenti pojedinačno. Smatra se da je ovaj efekat rezultat komplementarnog dejstva obe komponente. Pored toga, kao rezultat diuretskog dejstva, hidrohloriazid povećava aktivnost renina u plazmi, povećava sekreciju aldosterona, smanjuje koncentraciju kalijuma u serumu i povećava koncentraciju angiotenzina II. Primena losartana blokira sva fiziološki relevantna dejstva angiotenzina II i inhibišući aldosteron može dovesti do umanjenja gubitka kalijuma usled dejstva diuretika.

Losartan ima blag i prolazan urikozurični efekat. Hidrohlortiazid izaziva umeren porast koncentracije mokraćne kiseline; kombinacija losartana i hidrohlortiazida doprinosi smanjenju hiperurikemije izazvane diureticima.

Antihipertenzivno dejstvo kombinacije losartana i hidrohlortiazida se održava tokom perioda od 24 sata. U kliničkim studijama koje su trajale najmanje godinu dana, antihipertenzivno dejstvo je održano pri kontinuiranoj primeni. Iako je krvni pritisak značajno snižen, ova kombinacija aktivnih supstanci nije imala značajnog uticaja na srčanu frekvenciju. Tokom kliničkih studija, posle 12 nedelja terapije kombinacijom losartana u dozi od 50 mg i hidrohlortiazida u dozi od 12,5 mg, najniže vrednosti dijastolnog krvnog pritiska u sedećem položaju su bile smanjene, u proseku, do 13,2 mm Hg.

Lek Erynorm plus je efikasan u smanjenju krvnog pritiska kod osoba muškog i ženskog pola, osoba afro-američke (crne) i drugih rasa i kod mlađih (< 65. godine) i starijih pacijenata (≥ 65. godine) i efikasan je u svim stepenima hipertenzije.

Losartan

Losartan je sintetički proizveden antagonist angiotenzin II receptora (tip AT₁) za oralnu primenu. Angiotenzin II, snažan vazokonstriktor, je primarni aktivni hormon sistema renin-angiotenzin i važan odlučujući faktor u patofiziologiji hipertenzije.

Angiotenzin II se vezuje za AT₁ receptore koji se nalaze u mnogim tkivima (npr. glatki mišići krvnih sudova, nadbubrežne žlezde, bubrezi i srce) i izaziva značajne biološke reakcije, kao što su vazokonstrikcija i oslobađanje aldosterona. Angiotenzin II takođe stimuliše proliferaciju glatkih mišićnih ćelija.

Losartan selektivno blokira AT₁ receptore. I losartan i njegov karboksikiselinski aktivni metabolit E-3174, inhibiraju sva fiziološki relevantna dejstva angiotenzina II *in vitro* i *in vivo*, bez obzira na izvor i put njegove sinteze.

Losartan ne poseduje agonističko dejstvo i ne blokira druge hormonske receptore ili jonske kanale koji su važni u kardiovaskularnoj regulaciji. Štaviše, losartan ne inhibira ACE (kininaza II), enzim koji razlaže bradikinin. Na taj način nema potenciranja neželjenih dejstava posredovanim bradikininom.

Tokom primene losartana uklanjanje uticaja negativne povratne sprege angiotenzina II na sekreciju renina vodi do povećane aktivnosti renina u plazmi. Povećanje aktivnosti renina u plazmi dovodi do porasta vrednosti angiotenzina II u plazmi. Uprkos ovom porastu održani su antihipertenzivno dejstvo i supresija koncentracije aldosterona u plazmi, što ukazuje na efikasnu blokadu receptora za angiotenzin II. Nakon prekida terapije losartanom, aktivnost renina u plazmi i vrednosti angiotenzina II vratile su se na osnovne vrednosti u toku tri dana.

I losartan i njegov glavni aktivni metabolit imaju mnogo veći afinitet za AT₁ receptore nego za AT₂ receptore. Bazirano na težini, aktivni metabolit je 10 do 40 puta aktivniji od losartana.

U studiji specifično dizajniranoj u cilju procene incidence kašlja, kod pacijenata na terapiji losartanom u odnosu na pacijente na terapiji ACE inhibitorima, incidenca kašlja prijavljena od strane pacijenata koji su uzimali losartan ili hidrohlortiazid je bila slična i značajno manja u odnosu na pacijente koji su bili na terapiji nekim ACE inhibitorom. Dodatno, u jednoj ukupnoj analizi 16 dvostrukoslepih studija kod 4131 pacijenta, incidenca spontano prijavljenog kašlja kod pacijenata na losartanu je bila slična (3,1%) onoj na terapiji placebo (2,6%) ili hidrohlortiazidom (4,1%), dok je incidenca sa ACE inhibitorima bila 8,8%.

Kod hipertenzivnih pacijenata sa proteinurijom koji nemaju dijabetes, primena losartan-kalijuma značajno smanjuje proteinuriju, frakcionu ekskreciju albumina i IgG. Losartan održava brzinu glomerularne filtracije i smanjuje frakciju filtracije. Generalno, losartan izaziva smanjenje koncentracije mokraćne kiseline u serumu (obično < 0,4 mg/dL) koja je bila perzistentna tokom hronične terapije.

Losartan nema dejstvo na autonomne reflekse i nema dugotrajano dejstvo na noradrenalin u plazmi.

Kod pacijenata sa insuficijencijom leve komore, doze od 25 mg i 50 mg losartana izazivaju pozitivne hemodinamska i neurohormonalna dejstva koja karakterišu povećanje srčanog indeksa i smanjenje pulmonalnog kapilarnog pritiska, sistemskog vaskularnog otpora, srednjeg sistemskog arterijskog pritiska i srčane frekvencije i smanjenja vrednosti aldosterona i noradrenalina u cirkulaciji. Pojava hipotenzije je bila dozno zavisna kod ovih pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

Studije o hipertenziji

U kontrolisanim kliničkim studijama, primena losartana kod pacijenata sa blagom do umerenom esencijalnom hipertenzijom dovela je do statistički značajnog sniženja sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska. Merenje krvnog pritiska 24 sata posle primene u odnosu na 5-6 sati posle primene pokazalo je sniženje krvnog pritiska duže od 24 sata; prirodni dnevni ritam je bio zadržan. Sniženje krvnog pritiska na kraju doznog intervala bilo je približno 70-80% efekta viđenog 5-6 sati nakon primene.

Prekid primene losartana kod pacijenata sa hipertenzijom nije doveo do naglog porasta krvnog pritiska (*rebound* efekat). Uprkos izraženom sniženju krvnog pritiska, losartan nije imao klinički značajan uticaj na srčanu frekvenciju.

Losartan je podjednako efektivan kod muškaraca i žena, kao i kod mlađih (ispod 65 godina) i starijih pacijenata sa hipertenzijom.

LIFE studija

Upotreba losartana za krajnju redukciju krvnog pritiska u studiji o hipertenziji (LIFE) je sprovedena putem randomizirane, trostruko slepe, aktivno kontrolisane studije na 9193 pacijenta sa hipertenzijom starosti od 55 do 80 godina sa hipertrofijom leve komore potvrđenom na EKG-u. Pacijenti su randomizirani na 50 mg losartana ili 50 mg atenolola jednom dnevno. Ako nije dostignut ciljna vrednost krvnog pritiska (< 140/90 mmHg), prvo je dodavan hidrohloriazid (12,5 mg), a zatim, ako je bilo potrebno, povećavana je doza losartana ili atenolola na 100 mg jednom dnevno. Ostali antihipertenzivi sa izuzetkom ACE inhibitora, antagonista angiotenzina II ili beta blokatora, dodavani su ako je bilo potrebno dostizanje ciljne vrednosti krvnog pritiska.

Srednje vreme praćenja pacijenata je bilo 4,8 godina.

Primarni parametar praćenja efikasnosti bio je skup kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, meren kroz redukciju kombinovane incidence kardiovaskularne smrti, moždanog udara i infarkta miokarda. Krvni pritisak je značajno smanjen do sličnih vrednosti u obe grupe. Terapija losartanom dovela je do smanjenja rizika za 13% ($p=0,021$, 95%, interval poverenja 0,77-0,98) u poređenju sa atenololom za pacijente koji su došli do primarnog parametra praćenja. Ovo je uglavnom rezultat smanjenja incidence moždanog udara. Terapija losartanom smanjila je rizik od moždanog udara za 25% u odnosu na atenolol ($p=0,001$, 95% interval poverenja 0,63-0,89). Stope kardiovaskularne smrti i infarkta miokarda nisu se značajno razlikovale između terapijskih grupa.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistem (RAAS)

U dve velike randomizovane, kontrolisane studije: ONTARGET (engl. *Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) je ispitivana primena kombinacije jednog ACE inhibitora i antagoniste receptora angiotenzina II.

ONTARGET je bila studija sprovedena kod pacijenata sa kardiovaskularnim ili cerebrovaskularnim oboljenjem, ili dijabetesom tip 2 sa oštećenjem ciljnih organa, u anamnezi.

VA NEPHRON-D je bila studija na pacijentima sa tipom 2 dijabetes melitusa i dijabetesnom nefropatijom.

Ove studije nisu pokazale značajan povoljano dejstvo na renalni i/ili kardiovaskularni ishod i mortalitet, dok je primećen i povećan rizik od nastanka hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa primenom monoterapije. Imajući u vidu njihove slične farmakodinamske osobine, ovi rezultati su takođe relevantni za druge ACE inhibitore i antagoniste receptora angiotenzina II.

Prema tome, ne treba istovremeno primenjivati ACE inhibitore i antagoniste receptora angiotenzina II kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bila studija dizajnirana da ispita korist od dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili antagonistom receptora angiotenzina II, pacijentima sa dijabetes melitusom tip 2 i hroničnom bubrežnom bolešću ili kardiovaskularnim oboljenjem ili oba. Studija je bila prekinuta ranije zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. Smrtni ishod usled kardiovaskularnih uzroka i moždani udar su bili brojčano češći u grupi na aliskirenu u odnosu na placebo grupu, kao i neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i renalna disfunkcija).

Hidrohlortiazid

Hidrohlortiazid je tiazidni diuretik. Mehanizam antihipertenzivnog dejstva tiazidnih diuretika nije u potpunosti poznat. Tiazidi deluju na mehanizme tubularne reapsorpcije elektrolita, direktno povećavajući ekskreciju natrijuma i hlorida u približno jednakim količinama.

Diuretsko dejstvo hidrohlortiazida smanjuje volumen plazme, povećava aktivnost renina u plazmi i povećava sekreciju aldosterona, sa posledičnim povećanjem gubitka kalijuma i bikarbonata putem urina i smanjenjem koncentracije kalijuma u serumu.

Veza između renina i aldosterona posredovana je angiotenzinom II i stoga istovremena primena antagonista receptora angiotenzina II teži da smanji gubitak kalijuma povezan sa tiazidnim diureticima.

Nakon oralne primene, početak diuretskog dejstva je u roku od 2 sata, svoj maksimum dostiže posle 4 sata, trajanje diuretskog dejstva je 6-12 sati, dok je trajanje antihipertenzivnog dejstva \leq 24 sata.

Nemelanomski karcinom kože: Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohlortiazida i nemelanomskog karcinoma kože (NMSC) primećena je povezanost zavisna od kumulativne doze. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71533 slučaja bazocelularnog karcinoma (BCC) i 8629 slučajeva planocelularnog karcinoma (SCC), uparenih sa 1430833, odnosno 172462 kontrole u populaciji. Velika upotreba hidrohlortiazida (\geq 50 000 mg kumulativno) bila je povezana sa prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između karcinoma usana (SCC) i izlaganja hidrohlortiazidu: 633 slučaja karcinoma usana upareno je sa 63067 kontrola u populaciji, primenom strategije uzorkovanja iz rizične grupe (engl. *risk-set sampling*). Pokazana je povezanost odgovora i kumulativne doze sa prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) sa povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku upotrebu hidrohlortiazida (\sim 25000 mg) i na OR 7,7 (5,7-10,5) za najveću kumulativnu dozu (\sim 100000 mg) (takođe videti odeljak 4.4).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Losartan

Nakon oralne primene, losartan se dobro resorbuje i podleže metabolizmu prvog prolaza, pri čemu se stvara aktivni metabolit karboksilne kiseline i drugi neaktivni metaboliti. Sistemska bioraspoloživost tableta losartana je približno 33%. Srednja maksimalna koncentracija losartana i njegovog aktivnog metabolita se postiže za 1 sat, odnosno 3-4 sata. Nije bilo klinički značajnog uticaja na koncentraciju losartana u plazmi kada je lek primenjen uz standardizovan obrok.

Distribucija

Losartan

I losartan i njegov aktivni metabolit su \geq 99% vezani za proteine plazme, uglavnom za albumine. Volumen distribucije losartana je 34 litra. Studije na pacovima pokazuju da losartan slabo prolazi hemato-encefalnu barijeru.

Hidrohlortiazid

Hidrohlortiazid prolazi placentnu, ali ne i hemato-encefalnu barijeru, i izlučuje se u majčino mleko.

Biotransformacija

Losartan

Oko 14% intravenski ili oralno primenjene doze losartana konvertuje se u aktivni metabolit. Nakon oralne ili intravenske primene ¹⁴C obeleženog losartan-kalijuma, cirkulišuća radioaktivnost u plazmi primarno se pripisuje losartanu i njegovom aktivnom metabolitu. Minimalna konverzija losartana u njegov aktivni metabolit je registrovana u oko 1% ispitanika.

Pored aktivnih metabolita, stvaraju se inaktivni metaboliti, uključujući dva glavna metabolita koji nastaju hidrosilacijom bočnog butil lanca, kao i jedan sporedan metabolit, N-2 tetrazol glukuronid.

Eliminacija

Losartan

Plazma klirens losartana i njegovog aktivnog metabolita je oko 600 mL/min, odnosno 50 mL/min. Renalni klirens losartana i njegovog aktivnog metabolita je oko 74 mL/min, odnosno 26 mL/min. Nakon oralne primene losartana, oko 4% unete doze se ekskretuje u urinu nepromenjeno, a oko 6% se ekskretuje u urinu kao aktivni metabolit. Farmakokinetika losartana i njegovog aktivnog metabolita je linearna sa oralnim dozama losartan kalijuma u dozama do 200 mg.

Nakon oralne primene, koncentracije losartana i njegovog aktivnog metabolita u plazmi opadaju poliekspencijalno sa terminalnim poluvremenom eliminacije od oko 2 sata, odnosno 6-9 sati. Ni losartan ni njegov aktivni metabolit se ne akumuliraju značajno u plazmi pri dozi od 100 mg jednom dnevno.

Eliminaciji losartana i njegovih metabolita doprinose i bilijarna i urinarna ekskrecija. Nakon oralnog unosa ¹⁴C-obeleženog losartana oko 35% radioaktivnosti se detektuje u urinu i 58% u fecesu.

Hidrohlortiazid

Hidrohlortiazid se ne metaboliše već se brzo eliminiše putem bubrega. Kada su koncentracije u plazmi praćene tokom 24 sata zapaženo je da se poluvreme eliminacije u plazmi kreće između 5,6 i 14,8 sati.

Najmanje 61% oralno primenjene doze se eliminiše nepromenjeno u toku 24 sata.

Karakteristike kod pojedinih grupa pacijenata

Kombinacija losartana i hidrohlortiazida

Koncentracije losartana i njegovog aktivnog metabolita u plazmi i resopcija hidrohlortiazida kod starijih pacijenata sa hipertenzijom se ne razlikuje značajno u odnosu na mlađe pacijente sa hipertenzijom.

Losartan

Nakon oralne primene kod pacijenata sa blagom do umerenom alkoholnom cirozom jetre, koncentracije losartana i njegovog aktivnog metabolita u plazmi su bile 5 puta, odnosno 1,7 puta veće od onih kod mladih muških dobrovoljaca.

Farmakokinetičke studije su pokazale da se PIK losartana kod mladih Japanaca muškog pola u odnosu na ostale zdrave ispitanike muškog pola, ne razlikuje. Međutim, vrednosti PIK metabolita karboksilne kiseline (E-3174) se izgleda razlikuju, sa oko 1,5 put većom raspoloživošću kod Japanaca. Klinički značaj ovih razlika je nepoznat.

Ni losartan ni njegov aktivni metabolit se ne mogu ukloniti hemodijalizom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih ispitivanja opšte farmakologije, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala, ne ukazuju ni na kakvu posebnu opasnost po ljudsko zdravlje.

Toksični potencijal kombinacije losartan/hidrohlortiazid je procenjen na osnovu studija o hroničnoj toksičnosti u trajanju od šest meseci na pacovima i psima nakon oralne primene, i uočene promene su uglavnom rezultat dejstva losartana. Primena kombinacije losartan/hidrohlortiazid dovodi do smanjenja parametara crvenih krvnih zrnaca (eritrociti, hemoglobin i hematokrit), povećanja koncentracije azota iz uree u serumu, smanjenja mase srca (bez odgovarajućih histoloških promena) i gastrointestinalnih promena (lezije mukozne membrane, ulkusi, erozije, hemoragije).

Nije bilo dokaza o teratogenosti kod pacova ili kunića kod kojih je primenjena kombinacija losartan/hidrohlortiazid. Fetalna toksičnost kod pacova, dokazana blagim porastom prekobrojnih rebra u F₁ generaciji, zapažena je u slučaju primene kombinacije kod ženki pre i za vreme gestacije. Kao što je zapaženo

i u studijama samo sa losartanom, neželjeni fetalni i neonatalni efekti, uključujući renalnu toksičnost i fetalnu smrt, javljali su se i kada su trudne ženke pacova primale kombinaciju losartan/hidrohlortiazid tokom kasne gestacije i/ili laktacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

- Laktoza, monohidrat
- Celuloza, mikrokristalna
- Skrob, preželatinizovan
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
- Magnezijum-stearat

Obloga tablete:

- *Opadry white*, sastav:
 - Hipromeloza
 - Makrogol 400
 - Titan-dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister od PVC/PE/PVDC i Alu folije sa 10 film tableta

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC, Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-01875-21-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 02.09.2016.

Datum poslednje obnove dozvole: 06.05.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2022.