

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Erynorm plus, film tablete, (50 mg + 12,5 mg)

Pakovanje: blister, 2 x 14 film tableta

Pakovanje: blister, 3 x 10 film tableta

Proizvođač: HEMOFARM AD VRŠAC
Adresa: Beogradski put b.b., Vršac, Republika Srbija
Podnosilac zahteva: HEMOFARM AD VRŠAC
Adresa: Beogradski put b.b., Vršac

1. IME LEKA

Erynorm plus, 50 mg + 12,5 mg, film tablete
INN: losartan, hidrohloriazid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

1 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 OBLK

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

Bele, okrugle, bikonveksne film tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Erynorm plus film tablete su indikovane u lečenju esencijalne hipertenzije kod pacijenata čiji se krvni pritisak ne može adekvatno kontrolisati pojedinačnom primenom losartana ili hidrohloriazida.

4.2. Doziranje i način primene

Hipertenzija

Losartan i hidrohloriazid se ne primenjuju kao inicijalna terapija, već kod pacijenata kod kojih krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan pojedinačno losartanom ili hidrohloriazidom.

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

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

Uobičajena doza održavanja je jedna tableta (losartan 50 mg/hidrohloriazid 12,5 mg) jednom dnevno. Kod pacijenata koji nisu reagovali adekvatno na ovu dozu, ona se može povećati na 100 mg losartana/25 mg hidrohloriazida odnosno 2 tablete na dan. Ovo je ujedno i najveća preporučena dnevna doza. Generalno, antihipertenzivni efekat se postiže tokom tri do četiri nedelje nakon početka terapije.

Doziranje kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega i pacijenata na hemodijalizi

Kod pacijenata sa umerenim stepenom oštećenja bubrežne funkcije (klirens kreatinina 30-50 mL/min) nije potrebno podešavanje početne doze. Kod pacijenata na hemodijalizi ne preporučuje se primena losartana i hidrohlorotiazida. Kod pacijenata sa teškim stepenom oštećenja bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 mL/min), lek losartan/hidrohlorotiazid se ne sme primenjivati (videti odeljak 4.3.).

Doziranje u stanjima smanjenog intravaskularnog volumena

Pre upotrebe leka losartan/hidrohlorotiazid korigovati smanjen intravaskularni volumen i/ili smanjen nivo natrijuma.

Doziranje kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom jetre

Primena preparata losartan/hidrohlorotiazid je kontraindikovana kod pacijenata sa težim stepenom oštećenja funkcije jetre (videti odeljak 4.3.).

Doziranje kod starijih osoba

Prilagođavanje doze uglavnom nije potrebno kod osoba starije životne dobi.

Doziranje kod dece i adolescenata (mlađih od 18 godina)

Nema dostupnih podataka o primeni kombinacije losartana i hidrohlorotiazida kod dece i adolescenata. Prema tome, kombinaciju losartan/hidrohlorotiazid 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.).

Erynorm plus, film tablete progutati cele, sa dovoljnom količinom vode. Lek se može primenjivati uz obrok ili nezavisno od njega.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na losartan, derivate sulfonamida (kao što je hidrohlorotiazid) ili bilo koju drugu pomoćnu supstancu leka (videti odeljak 6.1.)
- Hipokalijemija ili hiperkalcemija rezistentna na terapiju
- Težak stepen oštećenja funkcije jetre, holestaza i bilijarna opstrukcija
- Refraktorna hiponatrijemija
- Simptomatska hiperurikemija/giht
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4. i 4.6.)
- Težak stepen oštećenja bubrežne funkcije (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 bubrega ($GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$)(videti odeljke 4.5. i 5.1.)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Losartan

Angioedem

Pacijente sa angioedemom u anamnezi (otok 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 Erynorm plus film tableta (videti odeljke 4.2. i 4.3.).

Elektrolitni disbalans

Treba imati u vidu da je elektrolitni disbalans česta pojava kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega, bez obzira da li je u osnovi tog oštećenja dijabetes ili neko drugo oboljenje. 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 sa kombinacijom losartan/hidrohlortiazid se ne preporučuje (videti 4.5.).

Pacijenti sa oslabljenom funkcijom jetre

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

Pacijenti sa oslabljenom funkcijom bubrega

Usled inhibicije sistema renin-angiotenzin-aldosteron, može doći do poremećaja bubrežne funkcije uključujući i renalnu insuficijenciju (pre svega u stanjima u kojima renalna 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 porasta koncentracije uree i kreatinina u serumu kod pacijenata sa bilateralnom stenozom a. renalis ili sa unilateralnom stenozom a. renalis i jednim funkcionalnim bubregom; ove promene mogu biti reverzibilne po prekidu terapije. Iz tog razloga primena leka Erynorm plus se ne preporučuje. Ako se primena ovog leka smatra neophodnom treba ga koristiti uz oprez kod pacijenata sa bilateralnom stenozom renalne arterije ili stenozom renalne arterije jednog funkcionalnog bubrega.

Tranplantacija bubrega

Nema dostupnih podataka o primeni leka Erynorm plus 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.

Oboljenja koronarnih arterija i cerebrovaskularna oboljenja

Kao i kod drugih antihipertenzivnih lekova, 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 renalne insuficijencije, kao i pri primeni drugih lekova koji deluju na sistem renin-angiotenzin, postoji rizik od pojave teške arterijske hipotenzije i (često akutne) renalne insuficijencije.

Stenoza aortne i mitralne valvule, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i pri primeni drugih vazodilatatora, potreban je poseban oprez kod pacijenata sa aornom ili mitralnom stenozom ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom, stoga se ne preporučuje primena leka Erynorm plus.

Upozorenja koja se odnose na rasnu pripadnost

Kao što je uočeno pri primeni ACE inhibitora, losartan i drugi antagonisti angiotenzina su manje efikasni u snižavanju krvnog pritiska kod ljudi crne rase, verovatno zbog veće prevalencije stanja sa niskim vrednostima renina kod ljudi crne rase sa hipertenzijom.

Trudnoća

Sa primenom antagonista receptora angiotenzina II ne treba započinjati 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 dvojnomo blokadom smatra apsolutno neophodnom, ovo treba sprovesti pod nadzorom lekara specijaliste i redovnim praćenjem bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska. ACE inhibitore i antagoniste receptora angiotenzina II ne treba primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Hidrohlortiazid

Hipotenzija i disbalans elektrolita i tečnosti

Kao i pri primeni ostalih antihipertenzivnih lekova, kod nekih pacijenata se može javiti simptomatska hipotenzija. Pacijente treba opservirati po pitanju kliničkih znakova poremećaja tečnosti ili elektrolita npr. smanjenja volumena, hiponatremije, hipohloremijska 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 prilagodavanje doze antidijabetika, uključujući insulin (videti odeljak 4.5.). Latentan dijabetes može postati manifestan tokom tiazidne terapije. Tiazidi mogu smanjiti urinarnu ekskreciju kalcijuma i prouzrokovati blagi intermitentni porast serumskog kalcijuma. Značajna hiperkalcijemija može biti dokaz latentnog hiperparatireoidizma. Primenu tiazida treba obustaviti pre izvođenja testova za utvrđivanje funkcije paratireoidne žlezde. Porast vrednosti holesterola i triglicerida može biti povezan sa terapijom tiazidnim diureticima. Tiazidna terapija može precipitirati hiperurikemiju i/ili giht kod nekih pacijenata. Losartan snižava vrednosti mokraćne kiseline, pa u kombinaciji sa hidrohlortiazidom smanjuje hiperurikemiju izazvanu diureticima.

Insuficijencija jetre

Tiazide treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa smanjenom funkcijom jetre ili progresivnim oboljenjem jetre, pošto i male promene u ravnoteži tečnosti i elektrolita mogu precipitirati hepatičku komu. Erynorm plus je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim stepenom oštećenja funkcije jetre (videti odeljke 4.3. i 5.2.).

Ostalo

Kod pacijenata koji primenjuju tiazide, mogu nastati reakcije preosetljivosti sa i bez prisustva alergije ili bronhijalne astme u anamnezi. Pri primeni tiazida zabeležena je egzacerbacija ili aktivacija sistemskog eritematoznog lupusa.

Erynorm plus sadrži aktivnu supstancu hidrohlortiazid 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 crne rase

Upozorenja koja se odnose na pomoćne supstance u leku

Pacijenti koji boluju od retkog naslednog oboljenja netolerancije na galaktozu, Lapp laktaznog deficita ili glukozno-galaktozne malapsorpcije, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Losartan

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

Kao i sa drugim lekovima koji blokiraju angiotenzin II ili njegove efekte, istovremena primena diuretika koji štede kalijum (npr. spironolakton, triamteren, amilorid), suplemente koji sadrže kalijum, zamena za so koje

sadrže kalijum, mogu dovesti do povećanja koncentracije serumskog kalijuma. Istovremena primena se ne preporučuje.

Kao i sa drugim lekovima koji utiču na ekskreciju natrijuma, ekskrecija litijuma može biti smanjena. Prema tome, vrednosti litijuma u serumu treba redovno kontrolisati ukoliko soli litijuma treba primenjivati istovremeno sa antagonistima receptora angiotenzina II.

Kada se antagonisti receptora angiotenzina II primenjuju istovremeno sa 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 serumskog kalijuma, 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. Ovi efekti su obično reverzibilni.

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 triciklični antidepresivi, antipsihotici, baklofen, amifostin: istovremena primena sa ovim lekovima koje snižavaju krvni pritisak kao glavni ili neželjeni efekat, može povećati rizik od hipotenzije.

Hidrohlortiazid

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

Alkohol, barbiturati, narkotici ili antidepresivi

Pojačanje ortostatske hipotenzije se može javiti.

Antidijabetici (oralni lekovi 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

Aditivni efekat.

Holestiramin i kolestipol smole

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

Kortikosteroidi, ACTH

Može doći do izraženog smanjenja koncentracije elektrolita, naročito hipokalijemije.

Kateholamini (npr. adrenalin)

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

Mišićni relaksansi, nepolarizirajući (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, sulfinpirazon i alopurinol)

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

Antiholinergički lekovi (npr. atropin, biperiden)

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

Citotoksični lekovi (npr. ciklofosamid, metotreksat)

Tiazidni diuretici mogu smanjiti renalnu ekskreciju citotoksičnih lekova i pojačavaju njihove mijelosupresivne efekte.

Salicilati

U slučaju primene visokih doza salicilata, hidrohloriazid može pojačati toksični efekat 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 gihta.

Glikozidi digitalisa

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

Lekovi na koje utiču promene koncentracije serumskog kalijuma

Periodično praćenje koncentracije serumskog kalijuma i EKG-a se preporučuje kada se kombinacija losartan/hidrohlortiazid 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* (ventrikularna tahikardija):

- Antiaritmici grupe Ia (npr. hinidin, hidrohinidin, dizopiramid).
- Antiaritmici grupe III (npr. amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- Neki antipsihotici (npr. tioridazin, hlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol).
- Drugi lekovi (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vinkamin IV).

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 njihovog efekta na metabolizam kalcijuma, tiazidni diuretici mogu uticati na rezultate testova za ispitivanje patireoidne funkcije (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 kod primene visokih doza proizvoda na bazi joda. Pacijente treba rehidrirati prethodno.

Amfotericin B (parenteralno), kortikosteroidi, ACTH, stimilirajući laksativi ili glicirizin

Hidrohlortiazid može pojačati disbalans elektrolita, posebno hipokalemiju.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

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

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, hiperkalijemija) (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 odeljak 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 placentarnu barijeru. Na osnovu farmakološkog mehanizma dejstva hidrohlortiazida, njegova primena tokom drugog i trećeg trimestra može kompromitovati fetoplacentarnu perfuziju i izazvati fetalne i neonatalne efekte 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 povoljnog efekta 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 nedonoščeta.

Hidrohlortiazid

Hidrohlortiazid se eliminiše putem humanog mleka 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 na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama

Nema podataka da lek Erynorm plus može uticati na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama. Ipak treba imati na umu 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 rangirana su kao:

veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$, $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); retka ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); veoma retka ($< 1/10000$); učestalost nepoznata (ne može se utvrditi iz 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 bila 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, koje se javljalo kod 1% ili više pacijenata koji su koristili losartan i hidrohlortiazid u odnosu na placebo.

Neželjeni efekti koji su se javili tokom post-marketingškog perioda:

Klasa organskog sistema	Neželjeni efekat	Učestalost
Hepatobilijarni poremećaji	Hepatitis	Retko
Laboratorijska ispitivanja	Hiperkalemija, povišenje ALT	Retko

Neželjeni efekti koji su registrovani sa nekom od komponenti ove kombinacije i mogu biti potencijalni neželjeni efekat ove kombinacije su sledeći:

Losartan

Sledeći neželjeni efekti su prijavljeni tokom primene losartana tokom kliničkih studija i post-marketingškog praćenja:

Organski sistem	Neželjeni efekat	Učestalost
<i>Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema</i>	Anemija, Henoch-Schonlein purpura, ekhimoze, hemoliza	Povremeno
	Trombocitopenija	Nepoznato
<i>Kardiološki poremećaji</i>	Hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sternalgia, angina pectoris, AV blok II stepena, cerebrovaskularni događaj, infarkt miokarda, palpitacije, aritmije (atrijalna fibrilacija, sinusna bradikardija, tahikardija, ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija)	Povremeno
<i>Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu</i>	Vertigo, tinitus	Povremeno
<i>Poremećaji na nivou oka</i>	Zamućen vid, osećaj paljenja/bockanja u oku, konjunktivitis, smanjenje oštrine vida	Povremeno
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Bol u abdomenu, mučnina, dijareja, dispepsija	Često
	Opstipacija, bolovi u zubima, suvoća usta, prisustvo gasova u crevima, gastritis, povraćanje	Povremeno
	Pankreatitits	Nepoznato

<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Astenija, umor, bol u grudima	Često
	Otok lica, otok, povišena temperatura	Povremeno
	Simptomi slični groznici, slabost	Nepoznato
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Poremećaji funkcije jetre	Nepoznato
<i>Imunološki poremećaji</i>	Preosetljivost: anafilaktičke reakcije, angioedem uključujući edem larinksa i glotisa koji izaziva opstrukciju disajnih puteva i/ili edem 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-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva</i>	Grčevi u mišićima, bolovi u leđima, bolovi u nogama, mijalgija	Često
	Bolovi u rukama, edem zglobova, bolovi u kolenu, mišićnoskeletni bol, bol u ramenu, ukočenost, artralgijska, artritis, bolovi u kuku, 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 poremećaji, panični poremećaji, konfuzija, depresija, neuobičajeni snovi, poremećaji sna, somnolencija, poremećaj pamćenja	Povremeno
	Oštećenje funkcije bubrega, bubrežna insuficijencija	Često
<i>Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema</i>	Noćno mokrenje, češće mokrenje, infekcije urinarnog trakta	Povremeno
	Smanjen libido, erektilna disfunkcija/impotencija	Povremeno
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Kašalj, infekcije gornjeg respiratornog trakta, nazalna kongestija, sinuzitis, poremećaji na nivou sinusa	Često
	Bol u ždredu, faringitis, laringitis, dispneja, bronhitis, epistaksa, rinitis, respiratorna kongestija	Povremeno
<i>Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva</i>	Alopecija, dermatitis, suvoća kože, eritem, naleti crvenila, fotosenzitivnost, pruritus, sitnoznmasti osip, urtikarija, znojenje	Povremeno
<i>Vaskularni poremećaji</i>	Vaskulitis	Povremeno
	Dozno zavisni ortostatski efekti	Nepoznato
<i>Laboratorijska ispitivanja</i>	Hiperkalemija, blago sniženje hematokrita i hemoglobina, hipoglikemija	Često
	Blago povišenje uree i kreatinina u serumu	Povremeno
	Povećanje enzima jetre i bilirubina	Veoma retko

Broj rešenja: 515-01-02584-15-001 od 26.08.2016 za lek Erynorm plus, film tablete, 28 x (50mg+12,5mg)

Broj rešenja: 515-01-01337-14-001 od 02.09.2016 za lek Erynorm plus, film tablete, 30 x (50mg+12,5mg)

	Hiponatremija	Nepoznato
--	---------------	-----------

Hidrolortiazid

Organski sistem	Neželjeni efekat	Učestalost
<i>Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema</i>	Agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitička anemija, leukopenija, purpura, trombocitopenija	Povremeno
<i>Imunološki poremećaji</i>	Anafilaktičke reakcije	Retko
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	Anoreksija, hiperglikemija, hiperurikemija, hipokalemija, hiponatremija	Povremeno
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Insomnija	Povremeno
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Glavobolja	Često
<i>Poremećaji na nivou oka</i>	Prolazno zamučenje vida, ksantopsija	Povremeno
<i>Vaskularni poremećaji</i>	Nekrotizirajući angitis (vaskulitis, kožni vaskulitis)	Povremeno
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Respiratorni distres uključujući pneumoniju i pulmonarni edem	Povremeno
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Sijaloadenitis, spazmi, iritacija želuca, mučnina, povraćanje, dijareja, opstipacija	Povremeno
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Ikterus (intrahepatički, holestatski), pankreatitis	Povremeno
<i>Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva</i>	Fotosenzitivnost, urtikarija, toksična epidermalna nekroliza	Povremeno
	Kožni lupus eritematozus	Nepoznato
<i>Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva</i>	Mišićni grčevi	Povremeno
<i>Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema</i>	Glikozurija, intersticijalni nefritis, renalna disfunkcija, renalna insuficijencija	Povremeno
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Povišena temperatura, vrtoglavica	Povremeno

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 lečenju predoziranja losartan/hidrohlortiazida. Lečenje je simptomatsko i suportivno. Terapiju losartan/hidrohlortiazidom treba prekinuti i pažljivo pratiti pacijenta. Predložene mere uključuju indukciju povraćanja, ukoliko je lek nedavno uzet, korekciju dehidracije, disbalansa elektrolita, hepatične 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.

Hidrohlortiazid

Najčešći znaci i simptomi koji su zabeleženi su oni izazvani smanjenjem koncentracije elektrolita (hipokalijemija, hipohloremija, hiponatrijemija) 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 hidrohlortiazid može ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antagonisti receptora angiotenzina II i diuretici

ATC kod: C09DA01

Kombinacija losartana i hidrohlortiazida

Pokazalo se da komponente kombinacije losartana i hidrohlortiazida imaju aditivan efekat 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 efekta, hidrohlortiazid povećava aktivnost renina u plazmi, povećava sekreciju aldosterona, smanjuje koncentraciju kalijuma u serumu i povećava vrednost angiotenzina II. Primena losartana blokira sva fiziološki relevantna dejstva angiotenzina II i inhibišući aldosteron može dovesti do manjeg gubitka kalijuma usled dejstva diuretika.

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

Antihipertenzivni efekat kombinacije losartan/hidrohlortiazid se održava tokom perioda od 24 sata. U kliničkim studijama koje su trajale najmanje godinu dana, antihipertenzivni efekat je održan 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 losartan 50 mg/hidrohlortiazid 12,5 mg, najniže vrednosti dijastolnog krvnog pritiska u sedećem položaju su bile smanjene, u proseku, do 13,2 mm Hg. Erynorm plus je efikasan u smanjenju krvnog pritiska kod osoba muškog i ženskog pola, osoba crne i drugih rasa i kod mlađih (< 65. godine) i starijih pacijenata (≥ 65. godine) i efikasan je u svim stepenima hipertenzije.

Losartan

Losartan je sintetski proizveden oralni antagonist angiotenzin II receptora (tip AT₁). 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 (n.p. 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 ne dolazi do porasta u neželjenim dejstvima 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. Posle 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 duplo-slepih studija na 4131 pacijentu, 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 i 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 efekat na autonomne reflekse i nema dugotrajan efekat na norepinefrin u plazmi.

Kod pacijenata sa insuficijencijom leve komore, doze od 25 mg i 50 mg losartana izazivaju pozitivne hemodinamske i neurohormonalne efekte koje karakterišu povećanje srčanog indeksa i smanjenje

pulmonalnog kapilarnog pritiska, sistemskog vaskularnog otpora, srednjeg sistemskog arterijskog pritiska i srčane frekvencije i smanjenja vrednosti aldosterona i norepinefrina u cirkulaciji. Pojava hipotenzije je bila dozna zavisna kod ovih pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

Studije o hipertenziji

U kontrolisanim kliničkim studijama, primena losartan kalijuma kod pacijenata sa blagom do umerenom esencijalnom hipertenzijom dala je statistički značajno sniženje 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 zadržan. Sniženje krvnog pritiska na kraju doznog intervala bilo je približno 70-80% dejstva viđenog 5-6 sati nakon primene.

Prekid primene losartan kalijuma kod hipertenzivnih pacijenata nije doveo do naglog porasta krvnog pritiska (*rebound* efekat). Uprkos izraženom sniženju krvnog pritiska, losartan kalijum nije imao klinički značajano dejstvo na srčanu frekvenciju.

Losartan kalijum je podjednako efikasan kod muškaraca i žena, kao i kod mladih (ispod 65 godina) i starijih hipertenzivnih pacijenata.

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 hipertenzivna pacijenta starosti od 55 do 80 godina sa hipertrofijom leve komore potvrđenom EKG-om. Pacijenti su randomizirani na 50 mg losartana ili 50 mg atenolola jednom dnevno. Ako nije dostignuta ciljna vrednost krvnog pritiska (<140/90 mmHg), prvo je dodat 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 ciljnog krvnog pritiska.

Prosečna dužina praćenja pacijenata je bila 4,8 godina.

Primarni cilj je bio 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 endpointa. 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 (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (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 dijabetском nefropatijom.

Ove studije su pokazale značajan povoljan efekat 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 (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 brožčano 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 porastom u gubitku kalijuma i bikarbonata putem urina i padom koncentracije kalijuma i 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.

Početak diuretskog dejstva je u roku 1-2 sata. Trajanje diuretskog dejstva je dozno zavisno (10-12 sati), dok je trajanje antihipertenzivnog efekta ≤ 24 sata.

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%. Prosečna maksimalna koncentracija losartana i njegovog aktivnog metabolita se postiže za 1 sat, odnosno 3-4 sata. Nije bilo klinički značajnog efekta 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 malim delom prolazi hematoencefalnu barijeru.

Hidrohlortiazid:

Hidrohlortiazid prolazi placentnu, ali ne i hematoencefalnu barijeru, i izlučuje se u mleku.

Metabolizam

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 hidroksilacijom butil kraja lanca, i jedan sporedan metabolit, N-2 tetrazol glukuronid.

Eliminacija

Losartan:

Klirens plazme 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% 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 do 200 mg.

Nakon oralne primene, koncentracije losartana i njegovog aktivnog metabolita u plazmi opadaju polieksponencijalno sa terminalnim vremenom polueliminacije 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 otkriva 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 unete doze se eliminiše nepromenjeno u toku 24 sata.

Osobnosti kod pojedinih grupa pacijenata

Kombinacija losartana i hidrohlortiazida:

Koncentracije losartana i njegovog aktivnog metabolita u plazmi i apsorcija 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 AUC (PIK) losartana kod mladih muškaraca Japanaca u odnosu na ostale ne razlikuje. Međutim, vrednosti AUC (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. Predklinički podaci o bezbednosti leka

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

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 izaziva sniženje broja eritrocita, pad hemoglobina i hematokrita, porast uree u serumu, gubitak mišićne mase srca (bez histološkog korelata) i gastrointestinalne promene (lezije mukozne membrane, ulceracije, erozije, hemoragije).

Nije bilo dokaza o teratogenosti kod pacova i kunića kod kojih je primenjena kombinacija losartan/hidrohlortiazid. Fetalna toksičnost kod pacova, dokazana blagim porastom prekobrajnih rebara 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

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

Jezgro:

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

Omotač:

- Opadry white:
 - Hipromeloza
 - Makrogol 400
 - Titanijum-dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnost

Nisu poznate inkompatibilije.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Lek ne treba primenjivati posle datuma označenog na pakovanju.

Broj rešenja: 515-01-02584-15-001 od 26.08.2016 za lek Erynorm plus, film tablete, 28 x (50mg+12,5mg)

Broj rešenja: 515-01-01337-14-001 od 02.09.2016 za lek Erynorm plus, film tablete, 30 x (50mg+12,5mg)

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

Čuvati van domašaja dece.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Lek Erynorm plus, film tablete, 28 x (50mg+12,5mg):

Unutrašnje pakovanje: blister od PVC/PE/PVDC i Alu folije sa 14 film tableta

Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 14 film tableta i uputstvo za lek.

Lek Erynorm plus, film tablete, 30 x (50mg+12,5mg):

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

Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 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)

Neupotrebljeni lek se uništava prema važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC

Beogradski put b.b.

Vršac

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Broj prve dozvole za lek Erynorm plus, 28 x (50mg + 12,5mg), film tablete: 188/2011/12

Broj obnove dozvole za lek Erynorm plus, film tablete, 28 x (50mg+12,5mg): 515-01-02584-15-001

Broj prve dozvole za lek Erynorm plus, film tablete, 30 x (50mg+12,5mg): 515-01-01337-14-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Datum prve dozvole:

Erynorm plus, film tablete, 28 x (50mg+12,5mg): 13.01.2011.

Datum obnove dozvole:

Erynorm plus, film tablete, 28 x (50mg+12,5mg): 26.08.2016.

Datum prve dozvole

Erynorm plus, film tablete, 30 x (50mg+12,5mg): 02.09.2016.

Broj rešenja: 515-01-02584-15-001 od 26.08.2016 za lek Erynorm plus, film tablete, 28 x (50mg+12,5mg)

Broj rešenja: 515-01-01337-14-001 od 02.09.2016 za lek Erynorm plus, film tablete, 30 x (50mg+12,5mg)



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2016.

Broj rešenja: 515-01-02584-15-001 od 26.08.2016 za lek Erynorm plus, film tablete, 28 x (50mg+12,5mg)
Broj rešenja: 515-01-01337-14-001 od 02.09.2016 za lek Erynorm plus, film tablete, 30 x (50mg+12,5mg)