



#### Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej

Przed zastosowaniem tabletek zawierających losartan/HCTZ należy skorygować zmniejszoną objętość krwi krążącej i (lub) zmniejszone stężenie sodu.

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Losartan/HCTZ jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

#### Stosowanie u pacjentów w wieku podeszłym

Dostosowanie dawkowania u osób w wieku podeszłym nie jest zazwyczaj konieczne.

#### Stosowanie u dzieci i młodzieży (< 18 lat)

Brak jest doświadczeń u dzieci i młodzieży. Dlatego losartanu/hydrochlorotiazydu nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na losartan, substancje będące pochodnymi sulfonamidu (jak hydrochlorotiazyd) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Oporność na leczenie niedobór potasu we krwi lub nadmiar wapnia we krwi
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby; Zastój żółci oraz zaburzenia zatykające drogi żółciowe
- Oporność na leczenie niedobór sodu we krwi
- Objawowe nadmierne stężenie kwasu moczowego we krwi/dna
- 2. i 3. trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- Laktacja (patrz punkt 4.6)
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (tj. klirens kreatyniny <30 ml/min)
- Bezmocz

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

#### Losartan

##### *Obrzęk naczynioruchowy*

Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka) powinni być pod ścisłą obserwacją (patrz punkt 4.8).

##### *Niedociśnienie i zmniejszenie objętości krwi krążącej*

Objawowe niedociśnienie, szczególnie po podaniu pierwszej dawki może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej i (lub) z niedoborem sodu na skutek intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia ilości soli w diecie, biegunki lub wymiotów. Takie niedobory należy wyrównać przed podaniem tabletek produktu leczniczego Lozap HCT (patrz punkty 4.2 i 4.3).

##### *Zaburzenia równowagi elektrolitowej*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ze współistniejącą cukrzycą lub bez cukrzycy, często występują zaburzenia równowagi elektrolitowej, które wymagają wyrównania. Dlatego też stężenie potasu jak również wartości klirensu kreatyniny w osoczu należy ściśle kontrolować; szczególnie ściśle obserwować należy pacjentów z niewydolnością serca oraz klirensiem kreatyniny od 30 do 50 ml/min. Jednoczesne stosowanie losartanu/ hydrochlorotiazydu i leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu oraz substytutów soli zawierających potas nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

W oparciu o dane farmakokinetyczne, które wykazują znaczne zwiększenie stężenia losartanu w osoczu u pacjentów z marskością wątroby, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Lozap HCT u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie. Brak jest doświadczeń terapeutycznych w leczeniu losartanem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego też, produkt leczniczy Lozap HCT jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

W następstwie zahamowania aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron obserwowano zaburzenia czynności nerek z niewydolnością nerek włącznie (szczególnie u pacjentów, u których czynność nerek zależy od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, takich jak osoby z ciężką niewydolnością serca lub wcześniej występującymi zaburzeniami czynności nerek). Podobnie jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron obserwowano również zwiększenie stężenia mocznika w krwi oraz kreatyniny w surowicy krwi u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy doprowadzającej krew do jedynej nerki; te zmiany czynności nerek mogą ustępować po odstawieniu leku. Losartan należy stosować ostrożnie u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy doprowadzającej krew do jedynej nerki.

#### *Przeszczep nerki*

Brak jest doświadczeń u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepie nerki.

#### *Pierwotny hiperaldosteronizm*

Pacjenci z pierwotnym aldosteronizmem przeważnie nie będą reagować na leki przeciwnadciśnieniowe, działające przez hamowanie aktywności układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania tabletek produktu leczniczego Lozap HCT.

#### *Choroba niedokrwienna serca i choroby naczyniowo-mózgowe*

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i chorobą naczyń mózgowych może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu.

#### *Niewydolność serca*

U pacjentów z niewydolnością serca ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek lub bez, istnieje - tak jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna - ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i (często ostrej) niewydolności nerek.

#### *Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu*

Tak jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazane jest zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu.

#### *Różnice etniczne*

Jak zaobserwowano w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, losartan i inni antagoniści angiotensyny zdecydowanie mniej skutecznie zmniejszają ciśnienie krwi u osób rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu większej częstości występowania stanów małego stężenia reniny w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

#### *Ciąża*

Produktu leczniczego Lozap HCT nie należy wprowadzać do stosowania podczas ciąży. U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zmienić terapię na alternatywne metody leczenia przeciwnadciśnieniowego, dla których ustalony jest profil bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży, chyba że dalsze leczenie losartanem/HCTZ

uważane jest za niezbędne. W przypadku rozpoznania ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Lozap HCT oraz, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

#### Hydrochlorotiazyd

##### *Niedociśnienie i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej*

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków przeciwnadciśnieniowych, u niektórych pacjentów może wystąpić objawowe niedociśnienie. Pacjentów należy obserwować w celu kontroli czy nie wystąpiły kliniczne objawy zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej, np. zmniejszenie objętości krwi krążącej, niedobór sodu we krwi, zasadowica z małym stężeniem chlorków we krwi, niedobór magnezu we krwi lub niedobór potasu we krwi, które mogą wystąpić przy współistniejącej bieguncie lub wymiotach. U tych pacjentów należy przeprowadzać okresową kontrolę stężenia elektrolitów w surowicy krwi z zachowaniem odpowiednich przerw. U pacjentów z obrzękiem, w przypadku upalnej pogody może wystąpić niedobór sodu we krwi związany z rozcieńczeniem płynów.

##### *Wpływ na metabolizm i układ wydalania wewnętrzne*

Leczenie lekami z grupy tiazydów może powodować pogorszenie tolerancji glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawkowania leków przeciwcukrzycowych w tym insuliny (patrz punkt 4.5). Podczas leczenia lekami z grupy tiazydów może ujawnić się cukrzyca utajona.

Leki z grupy tiazydów mogą powodować zmniejszenie wydalania wapnia z moczem oraz mogą wywoływać występujące z przerwami, niewielkie zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Znaczna hiperkalcemia może być dowodem występowania bezobjawowej nadczynności przytarczyc. Przed przeprowadzaniem badań czynności przytarczyc należy zaprzestać stosowania leków z grupy tiazydów.

Zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów może być związane ze stosowaniem leków moczopędnych z grupy tiazydów. U niektórych pacjentów leczenie lekami z grupy tiazydów może spowodować hiperurycemię i (lub) napady dny moczanowej. Ponieważ losartan powoduje zmniejszenie stężenia kwasu moczowego we krwi, zastosowany w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem zmniejsza wywołaną nim hiperurycemię.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Leki z grupy tiazydów należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, ponieważ mogą powodować wewnątrzwątrobowy zastój żółci oraz z uwagi na możliwość spowodowania śpiączki wątrobowej na skutek niewielkich zmian równowagi wodno-elektrolitowej. Produkt leczniczy Lozap HCT jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

##### *Inne*

U pacjentów przyjmujących leki z grupy tiazydów mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, niezależnie od tego czy w przeszłości występowała u nich alergia lub astma oskrzelowa. U osób stosujących leki z grupy tiazydów zgłaszano przypadki zaostrzenia lub wystąpienia tocznia rumieniowatego układowego.

##### *Substancja pomocnicza*

Produkt leczniczy zawiera barwnik - czerwień koszenilową, który może powodować reakcje alergiczne.

## **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

### Losartan

Stwierdzono, że ryfampicyna i flukonazol powodują zmniejszenie stężenia czynnego metabolitu we krwi. Kliniczne znaczenie tych interakcji nie zostało ocenione.

Podobnie jak w przypadku innych leków, które blokują angiotensynę II lub jej działanie, jednoczesne przyjmowanie leków oszczędzających potas (np. spironolaktonu, triamterenu, amiloridu), suplementów potasu lub substytutów soli zawierających potas, może powodować zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi. Nie zaleca się tego typu leczenia skojarzonego.

Podobnie jak w przypadku innych leków, które wpływają na wydalanie sodu, może wystąpić zmniejszenie wydalania litu. Dlatego należy ściśle kontrolować stężenia litu w surowicy krwi, jeśli sole litu mają być stosowane jednocześnie z antagonistami receptora angiotensyny II.

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (tj. selektywnych inhibitorów COX-2, kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwzapalnych) oraz niselektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II lub leków moczopędnych i niesteroidowych leków przeciwzapalnych może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi wcześniej łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Takie połączenie należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u osób w wieku podeszłym. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni oraz należy rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu terapii skojarzonej oraz okresowo w późniejszym czasie.

U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, leczonych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, w tym selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2, jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II może powodować dalsze pogorszenie czynności nerek. Działania te są na ogół odwracalne. Inne substancje powodujące niedociśnienie takie jak trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpyschotyczne, baklofen, amifostyna: jednoczesne stosowanie z tymi lekami, które jako główne działanie lub jako działanie niepożądane powodują zmniejszenie ciśnienia krwi, może zwiększyć ryzyko wystąpienia niedociśnienia.

#### Hydrochlorotiazyd

Wymienione poniżej leki mogą oddziaływać z podanymi jednocześnie lekami moczopędnymi z grupy tiazydów:

*Alkohol, barbiturany, leki narkotyczne lub przeciwdepresyjne*

Może wystąpić nasilenie niedociśnienia ortostatycznego.

*Leki przeciwcukrzycowe (doustne i insulina)*

Leczenie lekami z grupy tiazydów może wpływać na tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawkowania leków przeciwcukrzycowych. Metforminę należy stosować ostrożnie z uwagi na ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej powodowanej przez możliwą czynnościową niewydolność nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazylu.

*Inne leki przeciwnadciśnieniowe*

Nasilenie działania.

*Cholestyramina i żywice kolestypolowe*

Obecność żywic anionowymiennych utrudnia wchłanianie hydrochlorotiazylu. Pojedyncze dawki cholestyraminy lub żywic kolestypolowych wiążą hydrochlorotiazyl i zmniejszają jego wchłanianie w przewodzie pokarmowym odpowiednio do 85 i 43 procent.

*Kortykosteroidy, ACTH*

Nasilenie niedoboru elektrolitów, szczególnie niedobór potasu we krwi.

*Aminy zwiększające ciśnienie krwi (np. adrenalina)*

Możliwa zmniejszona reakcja na aminy zwiększające ciśnienie lecz nie wystarczająca do wykluczenia ich stosowania.

*Leki zwiotczające mięśnie szkieletowe, niedepolaryzujące (np. tubokuraryna)*

Możliwe zwiększenie reakcji na leki zwiotczające mięśnie.

### *Lit*

Leki moczopędne zmniejszają klirens nerkowy litu i znacznie zwiększają ryzyko wystąpienia działań toksycznych litu; nie zaleca się jednoczesnego stosowania.

### *Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny (probenecyd, sulfinpyrazon i allopurynol)*

Może być konieczne dostosowanie dawkowania leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem, ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpyrazonu. Jednoczesne stosowanie z lekami z grupy tiazydów może zwiększyć częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

### *Leki przeciwcholinergiczne (np. atropina, biperiden)*

Zwiększenie dostępności biologicznej leków moczopędnych z grupy tiazydów poprzez zmniejszenie motoryki żołądkowo-jelitowej oraz częstości opróżniania żołądka.

### *Leki cytotoksyczne (np. cyklofosfamid, metotrekast)*

Leki z grupy tiazydów mogą zmniejszać wydalanie przez nerki leków cytotoksycznych oraz nasilać ich działanie hamujące czynność szpiku.

### *Salicylany*

W przypadku dużych dawek salicylanów, hydrochlorotiazyd może zwiększać toksyczne działanie salicylanów na ośrodkowy układ nerwowy.

### *Metyldopa*

Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej występującej przy jednoczesnym stosowaniu hydrochlorotiazyd i metyldopy.

### *Cyklosporyna*

Jednoczesne leczenie z cyklosporyną może zwiększyć ryzyko wystąpienia nadmiernego stężenia kwasu moczowego we krwi oraz dolegliwości typu dny.

### *Glikozydy naparstnicy*

Powodowany przez leki z grupy tiazydów niedobór potasu we krwi lub niedobór magnezu we krwi może ułatwiać wystąpienie niemierności serca powodowanej przez glikozydy naparstnicy.

### *Produkty lecznicze, na które wpływają zaburzenia równowagi potasu w surowicy krwi*

Zalecane jest okresowe kontrolowanie stężenia potasu w surowicy krwi oraz badanie EKG w przypadku stosowania losartanu/hydrochlorotiazyd z produktami leczniczymi, na które wpływają zaburzenia równowagi potasu w surowicy krwi (np. glikozydami naparstnicy i lekami przeciwwarytmicznymi) oraz z następującymi, powodującymi wielokształtny częstoskurcz komorowy (częstoskurcz komorowy) produktami leczniczymi (w tym niektórymi lekami przeciwwarytmicznymi), przy występującym niedoborze potasu we krwi będącym czynnikiem predysponującym do wystąpienia wielokształtnego częstoskurczu komorowego (częstoskurczu komorowego):

- leki przeciwwarytmiczne klasy Ia (np. quinidyna, hydroquinidyna, disopyramid).
- leki przeciwwarytmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid).
- niektóre leki przeciwpowrotne (np. tiorydazyna, chlorpromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol).
- Inne (np. beprydyl, cyzapryd, difemanyl, erytromycyna IV, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, terfenadyna, winkamina IV).

### *Sole wapnia*

Leki moczopędnie z grupy tiazydów mogą powodować zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi z powodu zmniejszonego wydalania. W przypadku konieczności stosowania suplementów wapnia, należy kontrolować stężenie wapnia w surowicy krwi oraz odpowiednio dostosować dawkowanie wapnia.

#### *Interakcje w zakresie badań laboratoryjnych*

Leki z grupy tiazydów mogą wpływać na wyniki badań czynności przytarczycy, ze względu na ich wpływ na metabolizm wapnia (patrz punkt 4.4).

#### *Karbamazepina*

Ryzyko objawowego niedoboru sodu we krwi. Konieczna jest kliniczna i biologiczna kontrola.

#### *Czynniki kontrastujące zawierające jod*

W przypadku odwodnienia spowodowanego stosowaniem leków moczopędnych istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza w przypadku dużych dawek produktów zawierających jod. Przed podaniem należy ponownie nawodnić pacjentów.

*Amfoterycyna B (pozajelitowo), kortykosteroidy, ACTH lub pobudzające leki przeczyszczające*  
Hydrochlorotiazyd może zwiększyć zaburzenia elektrolitów, zwłaszcza niedobór potasu we krwi.

## 4.6 Ciąża i laktacja

### Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Lozap HCT nie jest zalecane podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie produktu leczniczego Lozap HCT jest przeciwwskazane podczas 2. i 3. trymestru ciąży (patrz punkty 4.3. i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka wpływu teratogennego po zastosowaniu inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak kontrolowanych danych epidemiologicznych dotyczących ryzyka w odniesieniu do inhibitorów receptora angiotensyny II (ang. AIIRAs), podobne ryzyko może być związane z tą grupą leków. U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zmienić terapię na alternatywne metody leczenia przeciwnadciśnieniowego, dla których ustalony jest profil bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży, chyba że dalsze leczenie lekiem blokującym receptor angiotensyny uważane jest za niezbędne. W przypadku rozpoznania ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Lozap HCT oraz, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie.

Ekspozycja na leczenie produktem leczniczym Lozap HCT podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje u człowieka wystąpienie toksyczności dla płodu (zmniejszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz toksyczności u noworodków (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz też punkt 5.3). W przypadku wystąpienia ekspozycji na produkt leczniczy Lozap HCT od drugiego trymestru ciąży, zalecana jest ultradźwiękowa kontrola czynności nerek oraz czaszki.

Niemowlęta, których matki stosowały produkt leczniczy Lozap HCT należy ściśle obserwować w celu sprawdzenia czy nie wystąpiło niedociśnienie (patrz też punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd może zmniejszać zarówno objętość osocza oraz maciczno-łożyskowy przepływ krwi. Tiazidy przenikają barierę łożyskową i wykrywane są w krwi pępowinowej. Mogą powodować zaburzenia elektrolitów u płodu i prawdopodobnie także reakcje obserwowane u dorosłych. Zgłaszano przypadki wystąpienia małopłytkowości u niemowląt i płodów oraz żółtaczki u niemowląt po leczeniu ich matek lekami z grupy tiazydów.

### Laktacja

Nie wiadomo, czy losartan przenika do mleka kobiecego. Jednak losartan przenika do mleka samicy szczura. Tiazidy przenikają do mleka kobiecego i mogą hamować laktację. Ponieważ możliwe jest wystąpienie działań

niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, Lozap HCT jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednakże podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, należy pamiętać o możliwości wystąpienia zawrotów głowy lub senności w trakcie leczenia przeciwnadciśnieniowego, zwłaszcza na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki.

#### 4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej sklasyfikowano odpowiednio według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z następującym schematem:

Bardzo często:  $\geq 1/10$

Często:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$

Niezbyt często:  $\geq 1/1\ 000$  do  $\leq 1/100$

Rzadko:  $\geq 1/10\ 000$  do  $\leq 1/1\ 000$

Bardzo rzadko:  $\leq 1/10\ 000$

Nie znana: (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W badaniach klinicznych dotyczących skojarzonego leczenia losartanem potasu i hydrochlorotiazydem nie stwierdzono występowania specyficznych działań niepożądanych. Występowały jedynie takie działania niepożądane, jakie opisywano wcześniej w odniesieniu do losartanu potasu i (lub) do hydrochlorotiazydu. W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących leczenia pierwotnego nadciśnienia tętniczego zawroty głowy były jedynym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem leku, występującym z częstością większą niż w grupie placebo u co najmniej 1% pacjentów leczonych losartanem potasu i hydrochlorotiazydem. Poza tymi działaniami, po wprowadzeniu produktu leczniczego od obrotu zgłaszano dalsze, następujące działania niepożądane:

##### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Rzadko: Zapalenie wątroby

##### *Badania diagnostyczne*

Rzadko: Hiperkaliemia, zwiększenie aktywności ALAT

Dodatkowe działania niepożądane, które obserwowano dla jednego z poszczególnych składników i które mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi dla losartanu potasu/ hydrochlorotiazydu, są następujące:

##### Losartan

##### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Niezbyt często: Niedokrwistość, plamica Schönleina-Henocha, wybroczyny, hemoliza

##### *Zaburzenia układu immunologicznego*

Rzadko: Reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka

##### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

Niezbyt często: Anoreksja, dna

##### *Zaburzenia psychiczne*

Często: Bezsenność

Niezbyt często: Niepokój, zaburzenia lękowe, zaburzenia paniczne, dezorientacja, depresja, niezwykle sny, zaburzenia snu, senność, zaburzenia pamięci

*Zaburzenia układu nerwowego*

Często: Ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego

Niezbyt często: Nerwowość, parestezje, neuropatia obwodowa, drżenie, migrena, omdlenie

*Zaburzenia oka*

Niezbyt często: Niewyraźne widzenie, pieczenie/kłucie w oku, zapalenie spojówek, zmniejszenie ostrości widzenia

*Zaburzenia ucha i błędnika*

Niezbyt często: Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szum w uszach

*Zaburzenia serca*

Niezbyt często: Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, ból zamostkowy, dławica piersiowa, blokada AV stopnia II, udar naczyniowy mózgu, zawał mięśni sercowego, kołatanie serca, niemierność (migotanie przedsionków, rzadkoskurcz zatokowy, częstoskurcz, częstoskurcz komorowy, migotanie komór)

*Zaburzenia naczyniowe*

Niezbyt często: Zapalenie naczyń

*Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*

Często: Kaszel, zakażenie górnych dróg oddechowych, przekrwienie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok, zaburzenie zatok

Niezbyt często: Dyskomfort gardłowy, zapalenie gardła, zapalenie krtani, duszność, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa, katar, przekrwienie dróg oddechowych

*Zaburzenia żołądka i jelit*

Często: Ból brzucha, nudności, biegunka, niestrawność

Niezbyt często: Zaparcie, ból zębów, suchość w ustach, wzdęcia, zapalenie żołądka, wymioty

*Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Nie znana: Zaburzenia czynności wątroby

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:*

Niezbyt często: Łysienie, zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, uderzenia gorąca z zaczerwienieniem, uczulenie na światło, świąd, wysypka, pokrzywka, poty

*Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*

Często: Skurcz mięśni, ból pleców, ból nóg, ból mięśni

Niezbyt często: Ból ramion, obrzęk stawów, ból w kolanie, ból mięśniowo-szkieletowy, ból barku, sztywność, ból stawów, zapalenie stawów, ból biodra, ból mięśniowo-włóknisty, osłabienie mięśni

*Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

Niezbyt często: Moczenie nocne, częste oddawanie moczu, zakażenie dróg moczowych

*Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*

Niezbyt często: Obniżony popęd płciowy, impotencja

#### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Często: Osłabienie, zmęczenie, ból w klatce piersiowej

Niezbyt często: Obrzęk twarzy, gorączka

#### *Badania diagnostyczne*

Często: Hiperkaliemia, nieznaczne zmniejszenie hematokrytu i stężenia hemoglobiny

Niezbyt często: Nieznacznie zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy krwi

Bardzo rzadko: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny.

#### Hydrochlorotiazyd

##### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Niezbyt często: Agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, zmniejszenie liczby krwinek białych we krwi, płamica, małopłytkowość

##### *Zaburzenia układu immunologicznego*

Rzadko: Reakcje anafilaktyczne

##### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

Niezbyt często: Anoreksja, nadmierne stężenie glukozy we krwi, nadmierne stężenie kwasu moczowego we krwi, niedobór potasu we krwi, niedobór sodu we krwi

##### *Zaburzenia psychiczne*

Niezbyt często: Bezsenność

##### *Zaburzenia układu nerwowego*

Często: Ból głowy

##### *Zaburzenia oka*

Niezbyt często: Przemijające niewyraźne widzenie, widzenie na żółto

##### *Zaburzenia naczyniowe*

Niezbyt często: Zapalenie naczyń powodujące martwicę (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry)

##### *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*

Niezbyt często: Zespół ostrego wyczerpania oddechowego, w tym zapalenie płuc oraz obrzęk płuc

##### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Niezbyt często: Zapalenie ślinianki, skurcze, podrażnienie żołądka, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie

##### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Niezbyt często: Żółtaczka (cholestaza wewnątrztrętobowa), zapalenie trzustki

##### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Niezbyt często: Uczulenie na światło, pokrzywka, toksyczna martwica naskórkowa

##### *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*

Niezbyt często: Skurcze mięśni

##### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

Niezbyt często: Cukromocz, śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek

*Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*  
Niezbyt często: Gorączka, zawroty głowy

#### 4.9 Przedawkowanie

Nie ma żadnego specjalnego postępowania dotyczącego leczenia przedawkowania losartanu i hydrochlorotiazydu. Leczenie jest objawowe i wspomagające. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Lozap HCT i uważnie obserwować pacjenta. Zalecane postępowanie lecznicze obejmuje wywołanie wymiotów we wczesnym okresie po przedawkowaniu, leczenie odwodnienia i zaburzenia równowagi elektrolitowej, śpiączki wątrobowej i niedociśnienia z wykorzystaniem standardowych metod.

#### Losartan

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. Najbardziej prawdopodobnymi objawami przedawkowania są niedociśnienie i tachykardia, chociaż może również wystąpić bradykardia w wyniku pobudzenia układu przywspółczulnego (nerwu błędnego). Jeśli wystąpi niedociśnienie objawowe, należy zastosować leczenie podtrzymujące. Ani losartan ani jego czynny metabolit nie podlegają hemodializie.

#### Hydrochlorotiazyd

Najczęstsze subiektywne i obiektywne objawy przedawkowania były spowodowane utratą elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia, hiponatremia) i odwodnieniem w wyniku nasilonej diurezy. Jeśli jednocześnie podawane są preparaty naporstnicy, hipokaliemia może powodować niemierność serca. Nie ustalono, w jakim stopniu hydrochlorotiazyd można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Połączenia zawierające antagonistę receptora (typu AT1) angiotensyny II oraz lek moczopędny z grupy tiazydów, przeciwnadciśnieniowe  
kod ATC: C 09 DA 01

#### Losartan/Hydrochlorotiazyd

Wykazano, że losartan i hydrochlorotiazyd działają addycyjnie i zmniejszają ciśnienie krwi w większym stopniu niż każda z tych substancji osobno. Uważa się, że takie działanie jest wynikiem uzupełniającego się działania obu substancji. Ponadto w wyniku działania moczopędnego, hydrochlorotiazyd zwiększa aktywność reninową osocza, zwiększa wydzielanie aldosteronu, zmniejsza stężenie potasu w surowicy i zwiększa stężenie angiotensyny II. Podanie losartanu hamuje fizjologiczne działania angiotensyny II, a poprzez hamowanie wydzielania aldosteronu może zmniejszać utratę potasu związaną ze stosowaniem leku moczopędnego. Wykazano, że losartan ma łagodne i przemijające działanie zwiększające wydalanie kwasu moczowego z moczem. Stwierdzono, że hydrochlorotiazyd powoduje umiarkowane zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy; leczenie skojarzone losartanu i hydrochlorotiazydu zmniejsza hiperurykemię spowodowaną przez lek moczopędny.

Działanie przeciwnadciśnieniowe pojedynczej dawki produktu leczniczego Lozap HCT trwa 24 godziny. W badaniach klinicznych trwających przez co najmniej rok działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymywało się podczas ciągłego stosowania. Pomimo znacznego zmniejszenia ciśnienia krwi, podawanie produktu leczniczego Lozap HCT nie wywierało istotnego klinicznie wpływu na częstość akcji serca. W badaniach klinicznych po 12 tygodniach stosowania 50 mg losartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu zmniejszenie rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej wynosiło średnio do 13,2 mmHg.

Lozap HCT skutecznie zmniejsza ciśnienie krwi u mężczyzn i kobiet, osób rasy czarnej i osób innych ras oraz u pacjentów młodszych (<65 lat) i starszych (≥65 lat) oraz jest skuteczny w leczeniu wszystkich stopni nadciśnienia.

### Losartan

Losartan jest syntetycznym, stosowanym doustnie antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT1). Angiotensyna II, lek o silnym działaniu zwężającym naczynia krwionośne jest głównym aktywnym hormonem układu renina-angiotensyna oraz ważnym czynnikiem biorącym udział w patofizjologii nadciśnienia tętniczego. Angiotensyna II wiąże się z receptorami AT1 występującymi w wielu tkankach (np. mięśniach gładkich naczyń, nadnerczach, nerkach i sercu) i wywołuje wiele istotnych działań biologicznych, w tym zwężanie naczyń i uwalnianie aldosteronu. Angiotensyna II pobudza także proliferację komórek mięśni gładkich. Losartan selektywnie blokuje receptor AT1. Zarówno losartan, jak i jego farmakologicznie czynny metabolit, kwas karboksylowy (E 3174), blokują *in vitro* oraz *in vivo* wszystkie istotne fizjologicznie działania angiotensyny II, niezależnie od pochodzenia lub drogi jej syntezy. Losartan nie pobudza ani nie blokuje receptorów innych hormonów lub kanałów jonowych, które są istotne w procesach regulacji czynności układu krążenia. Ponadto losartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kinazy II), enzymu, który powoduje rozkład bradykininy. Dzięki temu nie nasilają się działania niepożądane związane z działaniem bradykininy.

Podczas podawania losartanu usunięcie ujemnego sprzężenia zwrotnego między angiotensyną II i wydzielaniem reniny powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza (PRA). Zwiększenie aktywności reninowej osocza prowadzi do zwiększenia stężenia angiotensyny II w osoczu. Jednak pomimo tego zwiększenia działanie przeciwnadciśnieniowe i zmniejszone stężenie aldosteronu w osoczu utrzymują się, co świadczy o skutecznym zablokowaniu receptorów angiotensyny II. Po zakończeniu leczenia losartanem wartości PRA i stężenie angiotensyny II wracają w ciągu 3 dni do wartości początkowych.

Zarówno losartan jak i jego główny czynny metabolit, wykazują znacznie większe powinowactwo do receptora AT1 niż do receptora AT2. Czynny metabolit jest 10 do 40 razy bardziej skuteczny niż losartan przy porównaniu takiej samej masy obu substancji.

W badaniu zaplanowanym w celu określenia częstości występowania kaszlu u pacjentów leczonych losartanem w porównaniu do pacjentów leczonych inhibitorami ACE, częstość występowania kaszlu zgłaszanego przez pacjentów leczonych losartanem lub hydrochlorotiazylem była podobna i była znacząco mniejsza niż w grupie pacjentów leczonych inhibitorem ACE. Ponadto w ogólnej analizie 16 badań klinicznych z podwójnie ślełą próbą, z udziałem 4131 pacjentów, częstość spontanicznego zgłaszania kaszlu w grupie pacjentów leczonych losartanem była podobna (3,1%) jak w grupie pacjentów leczonych placebo (2,6%) lub w grupie przyjmującej hydrochlorotiazylid (4,1%), podczas gdy w grupie pacjentów leczonych inhibitorem ACE wynosiła 8,8%.

U pacjentów z nadciśnieniem i białkomoczem bez współistniejącej cukrzycy, podawanie losartanu potasu powodowało istotne zmniejszenie białkomoczu, wydalania frakcji IgG globulin i albumin w moczu. Losartan utrzymuje wskaźnik przesączania kłębuszkowego i zmniejsza frakcję filtracyjną. Na ogół u większości pacjentów losartan powoduje zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy (zwykle < 0,4 mg/dl), które utrzymuje się podczas długotrwałego stosowania.

Losartan nie wpływa na czynność autonomicznego układu nerwowego i stężenie noradrenaliny w osoczu krwi. U pacjentów z niewydolnością lewej komory serca losartan podawany w jednorazowej dawce dobowej 25 mg lub 50 mg powodował korzystne działania hemodynamiczne i neurohormonalne, charakteryzujące się odpowiednio: zwiększeniem wskaźnika sercowego, zmniejszeniem ciśnienia zaklinowania tętnicy płucnej, zmniejszeniem oporu naczyniowego, średniego ciśnienia tętniczego krwi i częstości akcji serca oraz zmniejszeniem stężeń aldosteronu i noradrenaliny we krwi. U pacjentów z niewydolnością serca wystąpienie niedociśnienia zależy od dawki leku.

### *Badania dotyczące nadciśnienia tętniczego*

W kontrolowanych badaniach klinicznych podanie losartanu raz na dobę pacjentom z łagodnym lub umiarkowanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym powodowało statystycznie znamienne zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi. Porównanie ciśnienia tętniczego mierzonego 24 godziny po

podaniu leku z ciśnieniem mierzonym od 5 do 6 godzin po jego przyjęciu wykazało, że zmniejszenie ciśnienia tętniczego utrzymuje się przez 24 godziny; naturalny rytm dobowy był zachowany. Zmniejszenie ciśnienia krwi pod koniec przerwy między dawkami stanowiło około 70 do 80% zmniejszenia ciśnienia stwierdzanego po 5 do 6 godzinach od przyjęcia dawki.

Odstawienie losartanu u pacjentów z nadciśnieniem nie powodowało nagłego zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi (brak efektu „z odbicia”). Pomimo znaczącego obniżenia ciśnienia krwi, podawanie losartanu nie miało istotnego klinicznie wpływu na częstość akcji serca. Losartan jest równie skuteczny u mężczyzn jak i u kobiet oraz u pacjentów młodszych (w wieku poniżej 65 lat) i w wieku podeszłym z nadciśnieniem.

#### Badanie LIFE

Badanie o nazwie LIFE (ang. Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) było badaniem z randomizacją, z zastosowaniem potrójnie ślepej próby z aktywną kontrolą, w którym uczestniczyło 9193 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 55 do 80 lat i potwierdzonym w EKG przerostem lewej komory serca. Pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej raz na dobę losartan w dawce 50 mg lub do grupy stosującej raz na dobę atenolol w dawce 50 mg. Jeśli nie uzyskano docelowej wartości ciśnienia krwi (<140/90 mmHg), najpierw dodawano hydrochlorotiazyd (12,5 mg), a następnie, w razie potrzeby, zwiększano dawkę losartanu lub atenololu do 100 mg raz na dobę. W razie konieczności, aby osiągnąć docelowe ciśnienie krwi, do schematu leczenia dodawano inne leki przeciwnadciśnieniowe, z wyjątkiem inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II czy beta-adrenolityków.

Średni okres obserwacji wynosił 4,8 roku.

Pierwszorzędowy punkt końcowy był złożony i obejmował zachorowalność i śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych, oceniane jako zmniejszenie łącznej częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, udarów mózgu i zawałów mięśnia sercowego. Ciśnienie krwi zmniejszyło się znacząco do podobnych wartości w obu grupach. Leczenie losartanem doprowadziło do 13% zmniejszenia ryzyka ( $p=0,021$ , 95% przedział ufności 0,77-0,98) w porównaniu z atenololem wśród pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy złożony punkt końcowy. Było to głównie wynikiem zmniejszenia częstości występowania udaru mózgu. Leczenie losartanem zmniejszało ryzyko udaru mózgu o 25% w porównaniu z atenololem ( $p=0,001$ , 95% przedział ufności 0,63-0,89). Częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawału mięśnia sercowego w leczonych grupach nie różniły się znacząco.

#### Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd jest lekiem moczopędnym z grupy tiazydów. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego leków moczopędnych z grupy tiazydów nie jest całkowicie znany. Tiazidy wpływają na mechanizm wchłaniania zwrotnego elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków w przybliżeniu w równoważnych ilościach. Moczopędne działanie hydrochlorotiazylu zmniejsza objętość osocza, zwiększa aktywność osoczowej reniny oraz zwiększa wydzielanie aldosteronu co w konsekwencji prowadzi do zwiększenia wydalania potasu i dwuwęglanów w moczu oraz zmniejszenia stężenia potasu w surowicy krwi. W powiązaniu z układem renina-aldosteron pośredniczy angiotensyna II i dlatego jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II wpływa na odwrócenie utraty potasu związanej z moczopędnym działaniem leków z grupy tiazydów

Po podaniu doustnym działanie moczopędne leku rozpoczyna się do 2 godzin; działanie maksymalne występuje po około 4 godzinach i trwa od 6 do 12 godzin, działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się do 24 godzin.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

#### Wchłanianie

##### *Losartan*

Po podaniu doustnym losartan jest dobrze wchłaniany i podlega efektowi pierwszego przejścia, w wyniku czego powstaje czynny metabolit - kwas karboksylowy i inne nieaktywne metabolity. Dostępność biologiczna losartanu w postaci tabletek wynosi około 33%. Średnie stężenia maksymalne losartanu i jego czynnego metabolitu

występują odpowiednio po 1 godzinie i 3-4 godzinach. Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu standardowego posiłku na profil stężeń losartanu w osoczu.

#### Dystrybucja

##### *Losartan*

Zarówno losartan jak i jego czynny metabolit w  $\geq 99\%$  są wiązane z białkami osocza, głównie z albuminami. Objętość dystrybucji losartanu wynosi 34 l. Badania przeprowadzone na szczurach wskazują, że losartan w znikomym stopniu przenika przez barierę krew-mózg lub wcale nie przenika.

##### *Hydrochlorotiazyd*

Hydrochlorotiazyd przenika przez barierę łożyskową ale nie przenika przez barierę krew-mózg i jest wydzielany z mlekiem.

#### Metabolizm

##### *Losartan*

Okolo 14% dawki losartanu podanej dożylnie lub doustnie ulega przekształceniu do czynnego metabolitu. Po doustnym lub dożylnym podaniu losartanu potasowego znakowanego węglem  $^{14}\text{C}$  aktywność promieniotwórcza w osoczu była związana głównie z losartanem i jego czynnym metabolitem. U okolo 1% pacjentów obserwowano minimalne przekształcanie losartanu do czynnego metabolitu.

Oprócz czynnego metabolitu powstają metabolity nieaktywne, w tym dwa główne w wyniku hydroksylacji bocznego łańcucha butylowego oraz jeden, mniej istotny metabolit - glukuronian N-2 tetrazolowy.

#### Wydalenie

##### *Losartan*

Klirensy osoczowe losartanu i jego czynnego metabolitu wynoszą odpowiednio okolo 600 ml/min i 50 ml/min. Klirensy nerkowe losartanu i jego czynnego metabolitu wynoszą odpowiednio okolo 74 ml/min i 26 ml/min. Po podaniu doustnym okolo 4% dawki wydalane jest w postaci niezmięnionej z moczem, a okolo 6% wydalane jest z moczem w postaci czynnego metabolitu. Farmakokinetyka losartanu i jego czynnego metabolitu jest liniowa do dawki doustnej 200 mg.

Po podaniu doustnym stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu zmniejszają się w sposób wielowykładniczy, a ich okresy półtrwania wynoszą odpowiednio okolo 2 godzin i 6-9 godzin. Podczas podawania dawki 100 mg raz na dobę ani losartan ani jego czynny metabolit nie kumulują się w osoczu.

W procesie eliminacji losartanu i jego metabolitów mają znaczenie zarówno wydalanie z żółcią, jak i z moczem. Po doustnym podaniu losartanu znakowanego węglem  $^{14}\text{C}$  okolo 35% aktywności promieniotwórczej stwierdza się w moczu, a 58% w kale.

##### *Hydrochlorotiazyd*

Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany, lecz szybko wydalany przez nerki. Obserwując stężenie leku w osoczu przez co najmniej 24 godziny stwierdzono, że okres półtrwania wynosi od 5,6 do 14,8 godzin. Co najmniej 61% dawki podanej doustnie jest wydalane w postaci niezmięnionej w ciągu 24 godzin.

Charakterystyka farmakokinetyczna leku w różnych grupach pacjentów

##### *Losartan-Hydrochlorotiazyd*

Stężenie losartanu i jego czynnego metabolitu w surowicy, jak również wchłanianie hydrochlorotiazylu u pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem nie różnią się znacząco od wartości ustalonych u młodszych pacjentów z nadciśnieniem.

### *Losartan*

Po podaniu doustnym losartanu pacjentom z mało lub średnio nasiloną poalkoholową marskością wątroby, stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu były odpowiednio 5 i 1,7 razy większe niż stężenia u młodych ochotników płci męskiej.

Losartan i jego czynny metabolit nie mogą być usunięte za pomocą hemodializy.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane przedkliniczne pochodzące z ogólnych badań farmakologicznych, badań genotoksyczności oraz rakotwórczości nie wykazały szczególnego ryzyka dla ludzi. Potencjał toksyczności połączenia losartan/hydrochlorotiazyd oceniano w badaniach toksyczności przewlekłej przez okres do sześciu miesięcy i szczurów i psów po podaniu doustnym a zmiany obserwowane w tych badaniach dotyczących tego połączenia były głównie wywoływane przez losartan. Podawanie połączenia losartan/hydrochlorotiazyd powodowało zmniejszenie wartości parametrów dotyczących krwinek czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu), zwiększenie stężenia azotu mocznikowego w surowicy krwi oraz sporadycznie zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, zmniejszenie masy serca (bez zmian histologicznych) i zmiany w przewodzie pokarmowym (uszkodzenie błony śluzowej, owrzodzenie, nadżerki, krwawienia). Nie było dowodów teratogennego działania u szczurów lub królików leczonych połączeniem losartan/hydrochlorotiazyd. Toksyczność płodowa u szczurów wykazana przez nieznaczne zwiększenie nadliczbowych żeber w pokoleniu F<sub>1</sub> obserwowana była gdy samice leczone były przed zajściem w ciążę. Tak jak obserwowano w badaniach dotyczących stosowania tylko losartanu działania niepożądane dotyczące płodu i nowonarodzonych osobników w tym toksyczność nerkowa oraz śmierć płodowa wystąpiły, gdy ciężarna samica szczura leczona była połączeniem losartan/hydrochlorotiazyd w późnym okresie ciąży i (lub) laktacji.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Kroscarmeloza sodowa  
Powidon  
Magnezu stearynian

#### Skład otoczki

Hypromeloza 2910/5  
Makrogol 6000  
Talk  
Symetykon, emulsja SE 4: symetykon, metyloceluloza, kwas sorbinowy  
Opaspray yellow M-1-22801: tytanu dwutlenek (E171), hypromeloza 2910 5cP, żółcień chinolinowa, lak (E104),  
czerwień koszenilowa, lak (E124).

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie są znane.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

#### 6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

#### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Rodzaj opakowania: blister PVC/PVDC/Al, ulotka informacyjna w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 10, 30 lub 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### 6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Bez specjalnych zaleceń.

### 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska.

### 8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 12287

### 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

14.06.2006, 10.12.2008

### 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO