

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Losartan Potassium Hydrochlorothiazide Liconsa 50/12,5 mg, tabletki powlekane  
Losartan Potassium Hydrochlorothiazide Liconsa 100/25 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Losartan Potassium Hydrochlorothiazide Liconsa 50/12,5 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletkę zawiera 50 mg losartanu potasu, co odpowiada 45,76 mg losartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazidu  
Substancja pomocnicza: 70,31 mg monohydratu laktozy/tabletkę powlekaną

Losartan Potassium Hydrochlorothiazide Liconsa 100/25 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletkę zawiera 100 mg losartanu potasu, co odpowiada 91,52 mg losartanu i 25 mg hydrochlorotiazidu  
Substancja pomocnicza: 140,61 mg monohydratu laktozy/tabletkę powlekaną

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.  
Okrągła, żółta, powlekana tabletkę.

### 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Losartan Potassium Hydrochlorothiazide Liconsa 50/12,5 mg, tabletki powlekane  
Do leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest niewystarczająco kontrolowane za pomocą monoterapii hydrochlorotiazidem lub losartanem.

Losartan Potassium Hydrochlorothiazide Liconsa 100/25 mg, tabletki powlekane  
Do leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest niewystarczająco kontrolowane za pomocą losartanu 50 mg / hydrochlorotiazidu 12,5 mg stosowanego raz na dobę.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### *Sposób podawania*

Tabletka powinna być połknięta z odpowiednią ilością płynu (np. jedną szklanką wody).  
Losartan potasu/ hydrochlorotiazyd może być podawany z posiłkiem lub bez posiłku.

Losartan Potassium Hydrochlorothiazide Liconsa 50/12,5 mg, tabletki powlekane  
Jeżeli to możliwe, zalecane jest dostosowanie dawki poszczególnych składników (tj. losartanu i hydrochlorotiazidu).

Jeśli jest to klinicznie uzasadnione, można brać pod uwagę bezpośrednią zmianę z monoterapii losartanem 50 mg lub hydrochlorotiazidem 12,5 mg na stałą kombinację u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane.

Dawka początkowa i podtrzymująca wynosi zazwyczaj 1 tabletkę raz na dobę u większości pacjentów. W przypadku pacjentów, którzy nie reagują odpowiednio, dawka może być zwiększona do 2 tabletek raz na dobę. Maksymalna dawka wynosi 2 tabletki raz na dobę. Z reguły działanie przeciwnadciśnieniowe jest osiągnięte w ciągu trzech do czterech tygodni po rozpoczęciu terapii.

Losartan Potassium Hydrochlorothiazide Liconsa 100/25 mg, tabletki powlekane  
Kombinacja 100 mg losartanu / 25 mg hydrochlorotiazidu nie jest zalecana jako terapia początkowa. Jedna tabletkę losartanu potasu / hydrochlorotiazidu raz na dobę jest zalecana w przypadku pacjentów, którzy nie reagują odpowiednio na kombinację 50 mg losartanu potasu / 12,5 mg hydrochlorotiazidu podawaną raz na dobę. Z reguły działanie przeciwnadciśnieniowe jest uzyskiwane w ciągu trzech do czterech tygodni po rozpoczęciu terapii.

*Stosowanie u osób w podeszłym wieku:* dostosowanie dawki początkowej nie jest konieczne. Dane dotyczące tej populacji są ograniczone.

*Stosowanie w niewydolności nerek:* dostosowanie dawki początkowej nie jest konieczne u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolności nerek (tj. klirens kreatyniny 30-50 ml/min.). Losartan potasu / hydrochlorotiazyd nie jest zalecany u pacjentów dializowanych. Jest on przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (tj. klirens kreatyniny  $\leq$  30 ml/min.).

*Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową:* losartan potasu / hydrochlorotiazyd nie powinien być stosowany u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (np. u pacjentów leczonych dużymi dawkami diuretyków).

*Stosowanie w niewydolności wątroby:*

Losartan potasu / hydrochlorotiazyd nie jest zalecany u pacjentów z niewydolnością wątroby. Lek jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

*Stosowanie u dzieci i młodzieży (<18 lat).* Losartan potasu/hydrochlorotiazyd nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej lat 18 ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

### 4.3 Przeciwwskazania

Losartan Potassium Hydrochlorothiazide Liconsa jest przeciwwskazany w przypadku:

- nadwrażliwości na losartan, hydrochlorotiazyd, inne pochodne sulfonamidów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- pacjentów z anurią
- ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny  $<$  30 ml/min.)
- ciężkiej niewydolności wątroby

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### ***Losartan***

##### *Nadciśnienie nerkowo-naczyniowe*

Istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek, gdy pacjenci z obustronną stenozą tętnicy nerkowej lub stenozą tętnicy jedynej funkcjonującej nerki są leczeni produktami, które wpływają na układ renina-angiotensyna-aldosteron. U tych pacjentów należy ściśle monitorować czynność nerek.

### *Hiperkaliemia*

Hiperkaliemia może wystąpić w czasie leczenia produktami, które wpływają na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Czynniki ryzyka rozwoju hiperkaliemii obejmują niewydolność nerek i (lub) niewydolność serca oraz cukrzycę. Diuretyki oszczędzające potas, suplementy potasu i substytuty soli zawierające potas powinny być podawane ostrożnie z lozartanem potasu/hydrochlorotiazylem (patrz 4.5).

Stężenie potasu i równowaga elektrolitowa powinna być monitorowana w czasie leczenia pacjentów z ryzykiem hiperkaliemii.

### *Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, obturacyjna kardiomiopatia przerostowa*

U pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty i zastawki dwudzielnej lub obturacyjną kardiomiopatią przerostową zalecana jest szczególna ostrożność.

### *Pierwotny hiperaldosteronizm*

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem z reguły nie reagują na przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego lozartan potasu / hydrochlorotiazyd nie jest zalecany.

### *Inne stany ze stymulacją układu renina-angiotensyna-aldosteron*

U pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub współistniejącą chorobą nerek, włącznie ze stenozą tętnicy nerkowej) leczenie innymi produktami leczniczymi, które wpływają na ten układ było związane z ostrym niedociśnieniem, hiperazotemią, oligurią lub – rzadko - z ostrą niewydolnością nerek.

### *Różnice etniczne*

Lozartan potasu jest wyraźnie mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u innych pacjentów, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania stanów z niskim poziomem reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem.

### *Inne*

Nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z kardiopatią niedokrwienną lub niedokrwienną chorobą sercowo-naczyniową może spowodować zawał serca lub udar. U tych pacjentów lozartan potasu/hydrochlorotiazyd powinien być podawany pod ścisłą kontrolą lekarską.

### *Ciąża*

Nie należy rozpoczynać stosowania AIIRA w czasie ciąży. Jeżeli kontynuowanie terapii za pomocą AIIRA nie jest uważane za niezbędne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na terapię alternatywną o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. Po stwierdzeniu ciąży należy natychmiast przerwać leczenie AIIRA i, jeśli jest to właściwe, rozpocząć terapię alternatywną.

## **Hydrochlorotiazyd**

### *Niewydolność nerek i przeszczep nerki*

Zalecane jest okresowe monitorowanie stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy. Azotemia związana z tiazydami może wystąpić u pacjentów z niewydolnością nerek.

Nie ma doświadczeń dotyczących stosowania lozartanu potasu / hydrochlorotiazylu u pacjentów po niedawnym przeszczepieniu nerki.

### *Niewydolność wątroby*

Hydrochlorotiazyd powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, ponieważ może spowodować wewnątrzwątrobową cholestazę i ponieważ niewielkie zaburzenia równowagi płynów i elektrolitów mogą przyspieszyć śpiączkę wątrobową.

### *Działania metaboliczne i endokrynologiczne*

Terapia tiazydem może zaburzać tolerancję glukozy. U pacjentów z cukrzycą może być wymagane dostosowanie dawki insuliny lub doustnych środków hypoglikemicznych. Utajona cukrzyca może stać się jawna w czasie terapii tiazydem.

Moczopędna terapia tiazydem wiązała się ze wzrostem poziomu cholesterolu i triglicerydów.

Hiperurikemia lub jawna dna moczanowa może być przyspieszona u niektórych pacjentów leczonych tiazydem.

### *Brak równowagi elektrolitowej*

U niektórych pacjentów może wystąpić objawowe niedociśnienie. Było ono rzadko obserwowane u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, lecz było bardziej prawdopodobne w sytuacji niedoboru płynów lub braku równowagi elektrolitowej. Dlatego należy przeprowadzać okresowe badanie stężenia elektrolitów i kreatyniny w surowicy w odpowiednich odstępach czasu. Tiazidy, włącznie z hydrochlorotiazydem mogą spowodować brak równowagi elektrolitowej (włącznie z hipokaliemią, niedoborem sodu we krwi i zasadowicą hipochloremiczną).

Ostrzegawcze oznaki braku równowagi elektrolitowej to suchość w ustach, pragnienie, osłabienie, letarg, senność, niepokój, bóle lub skurcze mięśni, zmęczenie mięśniowe, niedociśnienie, oliguria, tachykardia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności i wymioty (patrz 4.8).

Ryzyko hipokaliemii jest największe u pacjentów z marskością wątroby, pacjentów doświadczających szybkiej diurezy, pacjentów, którzy otrzymują nieodpowiednią ilość elektrolitów doustnie i pacjentów poddawanych jednocześnie terapii kortykosteroidami lub ACTH (patrz 4.5).

Tiazidy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i powodować przerywany i nieznaczny wzrost wapnia w surowicy przy braku znanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Znaczna hiperkalcemia może być dowodem ukrytej nadczynności przytarczyc. Tiazidy powinny być odstawione przed przeprowadzeniem testów czynności przytarczyc.

Wykazano, że tiazidy zwiększają wydalanie magnezu w moczem, co może spowodować hipomagnezemię.

### *Ogólne*

Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą wystąpić u pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową (lub bez) w wywiadzie, lecz są bardziej prawdopodobne u pacjentów, u których przebyły te choroby.

Zgłaszano zaostrzenie lub aktywację układowego toczenia rumieniowatego przy stosowaniu diuretyków tiazydowych.

### *Test antydopingowy*

Hydrochlorotiazyd może powodować pozytywny wynik analityczny testu antydopingowego.

### **Tabletka złożona losartanu i hydrochlorotiazydu**

#### *Obrzęk naczynioruchowy*

Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka) powinni być ściśle monitorowani (patrz 4.8).

#### *Niewydolność wątroby i nerek:*

Losartan potasu/hydrochlorotiazyd nie jest zalecany u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby lub nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min.) (patrz 4.2.). Lek jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub wątroby (patrz 4.3).

#### *Lit*

Kombinacja litu i losartanu potasu/hydrochlorotiazydu nie jest zalecana (patrz 4.5).

#### *Niedociśnienie*

Objawowe niedociśnienie, szczególnie po podaniu pierwszej dawki, może wystąpić u pacjentów niedoborem płynów i (lub) sodu wskutek intensywnego leczenia diuretycznego, ograniczenia soli w diecie, biegunki lub wymiotów. Takie stany powinny być korygowane przed podaniem losartanu potasu/hydrochlorotiazydu.

Losartan potassium / Hydrochlorothiazide Liconsa zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi problemami nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub złym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego leku.

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

### ***Potencjalne interakcje związane zarówno z losartanem, jak i z hydrochlorotiazydem***

#### Jednoczesne stosowanie nie zalecane

##### *Lit*

Odwracalny wzrost stężenia litu w surowicy i toksyczność zgłaszano przy jednoczesnym stosowaniu litu i inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę. Zgłaszano również bardzo rzadkie przypadki w związku z antagonistami receptora angiotensyny II. Dodatkowo, klirens nerkowy litu jest redukowany przez tiazidy. W konsekwencji ryzyko toksycznego działania litu może być zwiększone przy podawaniu losartanu potasu / hydrochlorotiazydu. Jednoczesne podawanie litu i losartanu potasu / hydrochlorotiazydu powinno być dopuszczalne jedynie pod ścisłą kontrolą medyczną i nie powinno być zalecane. Jeżeli ta kombinacja okaże się konieczna, zalecane jest monitorowanie stężenia litu w osoczu w czasie jednoczesnego stosowania.

#### Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

##### *Baclofen*

Może wystąpić nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego.

##### *Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)*

Gdy antagoniści angiotensyny II są podawani jednocześnie z NLPZ (tj. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (>3 g/dobę) i nie-selektywne NLPZ), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może prowadzić do zwiększenia ryzyka pogorszenia czynności nerek, włącznie z możliwą ostrą niewydolnością nerek i wzrostem stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z wcześniejszą nieprawidłową czynnością nerek. Kombinacja powinna być podawana ostrożnie, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni; należy zwrócić uwagę na

monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu jednoczesnej terapii, a okresowo także w późniejszym czasie.

#### Interakcje, które należy brać pod uwagę

##### *Amifostin*

Może wystąpić nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego.

##### *Inne środki przeciwnadciśnieniowe*

Działanie przeciwnadciśnieniowe losartanu potasu / hydrochlorotiazydu może być nasilone przy jednoczesnym stosowaniu innych środków przeciwnadciśnieniowych.

##### *Alkohol, barbiturany, środki o działaniu narkotycznym lub leki przeciwdepresyjne*

Może wystąpić nasilenie niedociśnienia ortostatycznego.

#### **Potencjalne interakcje związane z losartanem**

##### Jednoczesne stosowanie nie zalecane

Produkty lecznicze, które mogą zwiększać stężenie potasu lub wywoływać hipokaliemię (np. inhibitory ACE, diuretyki oszczędzające potas, takie jak spironolakton, triamteren lub amilorid, suplementy potasu, substytuty soli zawierające potas, cyklosporyna, trimetoprym lub inne produkty lecznicze, takie jak heparyna sodowa)

Jeżeli te produkty lecznicze mają być przepisane z kombinacją losartan potasu / hydrochlorotiazyd, zalecane jest monitorowanie stężenia potasu w osoczu. W oparciu o doświadczenia ze stosowaniem innych produktów leczniczych, które hamują układ renina-angiotensyna, jednoczesne stosowanie powyższych produktów leczniczych może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy (patrz 4.4).

#### Interakcje, które należy brać pod uwagę

##### *Cytochrom P450 2C9*

Losartan jest głównie metabolizowany przez cytochrom P450 (CYP) 2C9 do aktywnego metabolitu kwasu karboksylowego. W badaniu klinicznym stwierdzono, że flukonazol (inhibitor CYP2C9) zmniejsza ekspozycję na aktywny metabolit o około 50%. Stwierdzono, że jednoczesne leczenie losartanem i ryfampicyną (induktorem enzymów metabolicznych) prowadzi do 40% obniżenia stężenia aktywnego metabolitu w osoczu. Kliniczne znaczenie tych działań jest nieznane. Nie stwierdzono różnicy w ekspozycji przy jednoczesnym leczeniu fluwastatyną (słabym inhibitorem CYP2C9).

#### **Potencjalne interakcje związane z hydrochlorotiazydem**

##### Jednoczesne stosowanie nie zalecane

Produkty lecznicze związane z utratą potasu i hipokaliemią (np. inne kaliuretyczne diuretyki, leki przeczyszczające, kortykosteroidy, ACTH, amfoterycyna, karbenoksolon, penicylina G sodowa, kwas salicylowy i pochodne)

Jeżeli te środki są przepisywane z kombinacją losartan potasu / hydrochlorotiazyd, zalecane jest monitorowanie stężenia potasu w osoczu. Te produkty lecznicze mogą nasilać wpływ hydrochlorotiazydu na stężenie potasu w surowicy (patrz 4.4). Dlatego takie kombinacje nie są zalecane.

### Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

#### *Sole wapnia*

Diuretyki tiazydowe mogą zwiększać stężenie wapnia w surowicy z powodu zmniejszonego wydalania tego pierwiastka. Jeżeli suplementy wapnia muszą być przepisane, stężenie wapnia w surowicy powinno być monitorowane, a dawka wapnia odpowiednio dostosowana.

#### *Cholestyramina i kolestypol*

Absorpcja hydrochlorotiazydu jest zaburzona w obecności żywic aniono-wymiennych.

#### *Glikozydy naparstnicy*

Wywołana tiazydami hipokaliemia lub hipomagnezemia sprzyja wystąpieniu wywołanych przez naparstnicę arytmii serca.

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

Okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy i EKG jest zalecane, gdy lozartan potasu / hydrochlorotiazyd jest podawany ze środkami, na które wpływają zaburzenia stężenia potasu w surowicy (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwartmyczne) i następujące substancje indukujące torsades de pointes, przy czym hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym do torsades de pointes:

- leki przeciwartmyczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinoidyna, dizopyramid)
- leki przeciwartmyczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid)
- niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna, chlorpromazyna, lewopromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol)
- inne środki np. bepridil, cizapryd, difemanil, erytromycyna IV, halofantrin, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, terfenadyna, winkamina IV.

#### *Metformina*

Metformina powinna być stosowana ostrożnie z powodu ryzyka kwasicy mleczanowej wywołanej przez możliwą czynnościową niewydolność nerek związaną z hydrochlorotiazydem.

#### *Przeciwcukrzycowe produkty lecznicze (środki doustne i insulina)*

Może być wymagane dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych (patrz 4.4).

#### *Beta-blokery i diazoksyd*

Efekt hiperglikemiczny beta-blokerów i diazoksydu może być nasilany przez tiazydy.

#### *Aminy presyjne (np. noradrenalina)*

Efekt amin presyjnych może być zmniejszony.

#### *Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)*

Efekt niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie szkieletowe może być nasilony przez hydrochlorotiazyd.

#### *Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny moczanowej (np. probenecyd, sulfinpirazol, allopurinol)*

Może być konieczne dostosowanie dawki produktów leczniczych nasilających wydalanie kwasu moczowego z moczem, ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazolu. Jednoczesne podawanie tiazydów może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurinol.

#### *Amantadyna*

Tiazydy mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych spowodowanych przez amantadynę.

*Środki cytotoksyczne (np. cyklofosfamid, metotreksat)*

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie środków cytotoksycznych przez nerki i nasilać ich działanie mielosupresyjne.

*Cyklosporyna*

Jednoczesne leczenie cyklosporyną może zwiększać ryzyko hiperurikemii i powikłań typu dny moczanowej.

*Tetracyklina*

Jednoczesne podawanie tetracyklin i tiazydów zwiększa ryzyko wzrostu stężenia mocznika wywołanego tetracykliną. Ta interakcja prawdopodobnie nie odnosi się do doksycykliny.

*Chinidyna*

Klirens chinidyny może być zmniejszony, jeśli hydrochlorotiazyd i chinidyna będą podawane jednocześnie.

*Interakcje lek/test laboratoryjny*

Z uwagi na wpływ na metabolizm wapnia, tiazzydy mogą zakłócać testy czynności przytarczyc (patrz 4.4).

## 4.6 Cięża i laktacja

*Ciąża:*

Lozartan

Stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II nie jest zalecane w czasie pierwszego trymestru ciąży (patrz 4.4). Stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane w czasie 2 i 3 trymestru ciąży (patrz 4.3 i 4.4)

Dane epidemiologiczne na temat ryzyka działania teratogennego w następstwie ekspozycji na inhibitory ACE w czasie pierwszego trymestru ciąży nie były rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. Podczas gdy nie ma kontrolowanych danych epidemiologicznych na temat antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA), podobne ryzyko może występować w przypadku tej klasy leków. Jeśli kontynuowanie leczenia ARB nie jest niezbędne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. Po stwierdzeniu ciąży należy natychmiast zaprzestać leczenia AIIRA i, jeżeli jest to właściwe, rozpocząć alternatywną terapię.

Wiadomo, że ekspozycja na AIIRA w czasie drugiego i trzeciego trymestru indukuje toksyczne działanie na płód (upośledzenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i toksyczne działanie na noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemię). (Patrz również 5.3)

Jeżeli ekspozycja na AIIRA występowała od drugiego trymestru ciąży, zalecane jest badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki.

Niemowlęta, których matki stosowały AIIRA powinny być ściśle obserwowane pod kątem niedociśnienia (patrz również 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazylu podczas ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Brak wystarczających badań na zwierzętach.

Hydrochlorotiazyl przenika przez łożysko. W oparciu o farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazylu można stwierdzić, że jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może niekorzystnie wpływać na perfuzję płodowo-łożyskową oraz powodować takie skutki u płodu i noworodka, jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i trombocytopenia.



Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w obręku ciążowym, nadciśnieniu ciążowym lub stanie przedzręczawkowym ze względu na ryzyko wystąpienia zmniejszonej objętości osocza i hipoperfuzji łożyska, bez korzystnego działania leczniczego.

Hydrochlorotiazydu nie należy stosować do leczenia samoistnego nadciśnienia u kobiet ciężarnych z wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których nie można zastosować leku innej terapii.

*Laktacja:*

Z uwagi na brak informacji dotyczących stosowania produktu Losartan Potassium Hydrochlorothiazide Liconsa w trakcie karmienia piersią nie zaleca się produktu Losartan Potassium Hydrochlorothiazide Liconsa i preferuje się alternatywne leki o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków lub wcześniaków.

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

Nie przeprowadzono badań na temat wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Jednakże w czasie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu należy pamiętać, że czasami mogą wystąpić zawroty głowy przy stosowaniu leków przeciwko nadciśnieniu, w szczególności w czasie rozpoczynania leczenia lub zwiększania dawki.

#### 4.8 **Działania niepożądane**

Poniższe działania niepożądane są klasyfikowane tam, gdzie to właściwe według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości według następującego schematu:

Bardzo częste:  $\geq 1/10$

Częste:  $\geq 1/100, <1/10$

Niezbyt częste:  $\geq 1/1000, <1/100$

Rzadkie:  $\geq 1/10\ 000, <1/1000$

Bardzo rzadkie:  $<1/10\ 000$ , nieznane (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych)

W badaniach klinicznych nad losartanem potasu i hydrochlorotiazydem nie obserwowano działań niepożądanych swoistych dla tej kombinacji substancji. Działania niepożądane były ograniczone do działań, które były wcześniej obserwowane w przypadku stosowania losartanu potasu i (lub) hydrochlorotiazydu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych nad nadciśnieniem tętniczym, zawroty głowy były jedynym działaniem niepożądanym zgłaszanym jako reakcja związana z substancją, która wystąpiła z częstością większą niż placebo u co najmniej 1% pacjentów leczonych losartanem i hydrochlorotiazydem.

Obok tych działań po wprowadzeniu produktu na rynek wystąpiły następujące dalsze działania niepożądane:

*Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Niezbyt częste: anemia, czerwienica Henlocha-Schonleina, wybroczyny, hemoliza

*Zaburzenia układu immunologicznego*

Rzadkie: reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy

*Zaburzenia naczyniowe*

Niezbyt częste: zapalenie naczyń

*Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersiowe*

Częste: kaszel

*Zaburzenia żołądka i jelit*

Częste: biegunka

*Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Rzadkie: zapalenie wątroby

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Niebyt częste: pokrzywka

*Badania*

Rzadkie: hiperkaliemia, wzrost aktywności ALT

Dodatkowe działania niepożądane, które obserwowano odnośnie jednego komponentu i mogące być potencjalnymi działaniami niepożądanymi losartanu potasu / hydrochlorotiazidu są następujące:

***Lozartan***

*Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Niezbyt częste: anemia, czerwienica Henocha-Schonleina, wybroczyny, hemoliza

*Zaburzenia układu immunologicznego*

Rzadkie: reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka

*Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

Niezbyt częste: anoreksja, dna moczanowa

*Zaburzenia psychiczne*

Częste: bezsenność

Niezbyt częste: niepokój, zaburzenia lękowe, napady paniki, stan dezorientacji, depresja, nietypowe sny, zaburzenia snu, zaburzenia pamięci

*Zaburzenia układu nerwowego*

Częste: ból głowy, zawroty głowy

Niezbyt częste: nerwowość, parestezja, neuropatia obwodowa, drżenie, migrena, omdlenie

*Zaburzenia oka*

Niezbyt częste: niewyraźne widzenie, pieczenie/klucie w oku, zapalenie spojówek, zmniejszenie ostrości widzenia

*Zaburzenia ucha i błędnika*

Niezbyt częste: zawroty głowy, szum w uszach

*Zaburzenia serca*

Niezbyt częste: niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, bóle mostkowe, dławica piersiowa, blok przedsionkowo-komorowy II stopnia, zdarzenia mózgowo-naczyniowe, zawał serca, palpacje, arytmie (migotanie przedsionków, bradykardia zatokowa, tachykardia, tachykardia komorowa, migotanie komór)

*Zaburzenia naczyniowe*

Niezbyt częste: zapalenie naczyń

*Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*

Częste: kaszel, infekcja górnych dróg oddechowych, blokada nosa, zapalenie zatok, zaburzenia zatok

Niezbyt częste: dyskomfort gardła, zapalenie gardła, zapalenie krtani, duszności, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa, nieżyt nosa, blokada dróg oddechowych

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Częste: ból brzucha, nudności, biegunka, niestrawność

Niezbyt częste: zaparcie, ból zęba, suchość w ustach, wzdęcie, zapalenie żołądka, wymioty,

#### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Nieznane: zaburzenia czynności wątroby

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Niezbyt częste: łysienia, zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, nagłe zaczerwienienie, nadwrażliwość na światło, świąd, wysypka, pokrzywka, potliwość

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

Częste: skurcze mięśni, ból pleców, bóle nóg, bóle mięśni

Niezbyt częste: bóle ramion, obrzęk stawów, bóle kolan, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle barków, sztywność, bóle stawów, zapalenie stawów, ból biodra, fibromyalgia, osłabienie mięśni

#### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

Niezbyt częste: oddawanie moczu w nocy, częste oddawanie moczu, infekcje dróg moczowych

#### *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*

Niezbyt częste: zmniejszone libido, impotencja

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

Częste: osłabienie, zmęczenie, bóle w klatce piersiowej

Niezbyt częste: obrzęk twarzy, gorączka

#### *Badania*

Częste: hiperkaliemia, łagodne obniżenie stężenia hematokrytu i hemoglobiny

Niezbyt częste: łagodne zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy

Bardzo rzadkie: wzrost aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny.

### ***Hydrochlorotiazyd***

#### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Rzadkie: agranulocytoza, anemia aplastyczna, anemia hemolityczna, leukopenia, plamica, trombocytopenia

#### *Zaburzenia układu immunologicznego*

Rzadkie: reakcja anafilaktyczna

#### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

Niezbyt częste: brak łaknienia, hiperglikemia, hiperurykemia, hipokaliemia, niedobór sodu we krwi

#### *Zaburzenia psychiczne*

Niezbyt częste: bezsenność

#### *Zaburzenia układu nerwowego*

Częste: ból głowy

#### *Zaburzenia oka*

Niezbyt częste: przejściowe niewyraźne widzenie, widzenie na żółto

#### *Zaburzenia naczyniowe*

Niezbyt częste: martwicowe zapalenie naczyń (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skórnych)

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

Niezbyt częste: ostre wyczerpanie oddechowe włącznie z zapaleniem płuc i obrzękiem płuc

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Niezbyt częste: zapalenie ślinianki, skurcze, podrażnienie żołądka, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie

#### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Niezbyt częste: żółtaczka (wewnątrzwątrobowy zastój żółci), zapalenie trzustki

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Niezbyt częste: nadwrażliwość na światło, pokrzywka, martwica toksyczo rozplywna naskórka

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

Niezbyt częste: kurcze mięśni

#### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

Niezbyt częste: cukromocz, śródmiąższowe zapalenie nerek, dysfunkcja nerek, niewydolność nerek

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

Niezbyt częste: gorączka, zawroty głowy, niepokój, osłabienie

#### *Badania*

Rzadkie: wzrost aktywności ALT

## **4.9 Przedawkowanie**

### **Objawy zatrucia:**

Dotychczas brak jest danych na temat przedawkowania u człowieka. Najbardziej prawdopodobne objawy przedawkowania lozartanu to niedociśnienie i tachykardia, możliwa bradykardia, osłabienie, zawroty głowy, rozregulowanie ortostatyczne (patrz również 4.8)

Przedawkowanie hydrochlorotiazydu jest związane z niedoborem elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia) i odwodnieniem wynikającym nadmiernej diurezy. Najbardziej powszechne objawy przedawkowania to nudności i senność. Hipokaliemia może powodować skurcze mięśni i (lub) podkreślać arytmie serca związane z jednoczesnym stosowaniem glikozydów naporstnicy lub pewnych antyarytmicznych produktów leczniczych.

### **Leczenie zatruc:**

Postępowanie zależy od czasu przyjęcia leku i rodzaju oraz nasilenia objawów. Sugerowane postępowanie obejmuje indukcję wymiotów i (lub) płukanie żołądka. Stabilizacja układu krążenia powinna być sprawą najważniejszą. Po zastosowaniu doustnym zaleca się podanie wystarczającej ilości węgla aktywowanego. Jeżeli wystąpi niedociśnienie, należy ułożyć pacjenta na plecach i niezwłocznie podać mu sole i płyny zastępcze. Następnie, oprócz monitorowania parametrów życiowych, należy przeprowadzać ścisłe monitorowanie równowagi płynów i elektrolitów, równowagi kwasowo-zasadowej, jak również substancji w moczu, a zaburzenia równowagi powinny być korygowane, jeżeli to konieczne.

Ani lozartan potasu, ani czynny metabolit nie są usuwane przez hemodializę.

Nie ustalono, do jakiego stopnia hydrochlorotizyd jest usuwany przez hemodializę.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

**Grupa farmakoterapeutyczna:** antagoniści angiotensyny II i diuretyki, kod ATC: C 09 DA 01.

#### Kombinacja lozartan potasu/hydrochlorotiazyd

Lozartan potasu/hydrochlorotiazyd jest kombinacją antagonisty receptora angiotensyny II, lozartanu potasu i diuretyku tiazydowego - hydrochlorotiazydu. Kombinacja tych składników wykazuje addycyjne działanie przeciwnadciśnieniowe, obniżając ciśnienie tętnicze w większym stopniu niż każdy ze składników osobno.

Działanie przeciwnadciśnieniowe kombinacji lozartan/hydrochlorotiazyd trwa przez 24 godziny.

#### Lozartan

Lozartan jest wytwarzanym syntetycznie doustnym antagonistą receptora angiotensyny-II (typu AT<sub>1</sub>). Angiotensyna II, silny środek powodujący skurcz mięśniówki naczyń krwionośnych, jest głównym czynnym hormonem układu renina-angiotensyna i ważnym czynnikiem determinującym patofizjologię nadciśnienia. Angiotensyna II wiąże się z receptorem AT<sub>1</sub> obecnym w wielu tkankach (np. mięśniach gładkich naczyń krwionośnych, gruczole nadnerczowym, nerkach i sercu) i wywołuje kilka ważnych działań biologicznych, włącznie z kurczeniem naczyń krwionośnych i uwalnianiem aldosteronu. Angiotensyna II stymuluje również proliferację komórek mięśni gładkich.

Lozartan selektywnie blokuje receptor AT<sub>1</sub>. In vitro i in vivo, zarówno lozartan, jak i jego czynny metabolit, kwas karboksylowy E-3174, hamuje wszystkie fizjologicznie istotne działania angiotensyny II niezależnie od jej źródła lub drogi syntezy.

Lozartan potasu nie wykazuje działania agonistycznego i nie powoduje również blokady innych receptorów hormonalnych ani kanałów jonowych, które są ważne w regulacji sercowo-naczyniowej. Ponadto, lozartan nie hamuje ACE (kininaza II), enzymu rozkładającego bradykininę. Tak więc, nie obserwuje się wzrostu działań niepożądanych wywoływanych za pośrednictwem bradykininy.

W czasie podawania lozartanu, usunięcie ujemnego sprzężenia zwrotnego angiotensyny II dotyczącego wydzielania reniny prowadzi do wzrostu aktywności reniny w osoczu (PRA). Wzrost PRA prowadzi do wzrostu poziomu angiotensyny II w osoczu. Mimo tego wzrostu, działanie przeciwnadciśnieniowe i zahamowanie stężenia aldosteronu w osoczu jest utrzymane, co wskazuje na skuteczną blokadę receptora angiotensyny II. Po odstawieniu lozartanu poziom PRA i angiotensyny II obniżały się do wartości podstawowych w ciągu trzech dni.

Zarówno lozartan potasu, jak i jego czynny metabolit wykazują znacznie większe powinowactwo do receptora AT<sub>1</sub> niż do receptora AT<sub>2</sub>. W oparciu o wartość masy, czynny metabolit jest 10 do 40 razy bardziej czynny niż lozartan.

#### *Badania nad nadciśnieniem*

W kontrolowanych badaniach klinicznych podawanie lozartanu potasu raz na dobę pacjentom z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym powodowało statystycznie istotne obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego. Pomiar ciśnienia tętniczego 24 godziny po podaniu dawki w porównaniu z 5-6 godzinami po podaniu dawki wykazał obniżenie ciśnienia tętniczego w ciągu 24 godzin; naturalny rytm dobowy był zachowany. Obniżenie ciśnienia tętniczego na końcu przerwy między dawkami wynosiło około 70-80% działania obserwowanego 5-6 godzin po podaniu dawki.

Odstawienie lozartanu potasu u pacjentów z nadciśnieniem nie powodowało nagłego wzrostu ciśnienia tętniczego (odbicie). Mimo wyraźnego obniżenia ciśnienia tętniczego lozartan potasu nie wpływał w sposób klinicznie istotny na częstość akcji serca.

Lozartan potasu jest równie skuteczny u mężczyzn i u kobiet oraz u młodszych (w wieku poniżej 65 lat) i starszych pacjentów z nadciśnieniem.

### Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd jest diuretykiem tiazydowym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego diuretyków tiazydowych nie jest w pełni poznany. Tiazydy wpływają na nerkowy kanalikowy mechanizm wchłaniania zwrotnego elektrolitów, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków w ilościach w przybliżeniu równych.

Działanie diuretyczne hydrochlorotiazydu zmniejsza objętość osocza, zwiększa aktywność reniny w osoczu, zwiększa wydzielanie aldosteronu, co w następstwie powoduje zwiększenie utraty potasu i dwuwęglanów z moczem i zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. W ogniwie renina-aldosteron pośredniczy angiotensyna II i dlatego jednoczesne podawanie antagonisty receptora angiotensyny II wykazuje tendencję do odwracania utraty potasu związanego z diuretykami tiazydowymi.

Początek diurezy występuje w ciągu 1-2 godzin. Działanie diuretyczne trwa 10 – 12 godzin zależnie od dawki, a działanie przeciwnadciśnieniowe trwa do 24 godzin.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Lozartan

#### Absorpcja

Po podaniu doustnym lozartan potasu jest dobrze absorbowany i podlega metabolizmowi pierwszego przejścia tworząc czynny metabolit kwas karboksylowy i inne nieaktywne metabolity.

Maksymalne stężenie lozartanu potasu i jego czynnego metabolitu występuje odpowiednio po 1 godzinie i po 3-4 godzinach.

Dostępność systemowa lozartanu potasu wynosi około 33%.

#### Dystrybucja

Zarówno lozartan potasu, jak i jego czynny metabolit, są w  $\geq 99\%$  związane z białkami osocza, głównie z albuminą. Objętość dystrybucji lozartanu potasu wynosi 34 litry.

#### Biotransformacja

Około 14% podanej dożylnie lub doustnie dawki lozartanu potasu ulega przekształceniu w czynny metabolit. Po podaniu doustnym lub dożylnym znakowanego  $^{14}\text{C}$  lozartanu potasu radioaktywność krążąca w osoczu jest związana głównie z lozartanem potasu i jego czynnym metabolitem. U około 1% osób stwierdzono niski poziom przekształcania lozartanu potasu w czynny metabolit.

#### Eliminacja

Klirens osoczowy lozartanu potasu i jego czynnego metabolitu wynosi odpowiednio około 600 ml/minutę i 50 ml/minutę. Po podaniu doustnym stężenie lozartanu potasu i jego czynnego metabolitu w osoczu zmniejsza się wielowylądniczo z końcowym okresem półtrwania wynoszącym odpowiednio około 2 godzin oraz 6-9 godzin.

Klirens nerkowy lozartanu potasu i jego czynnego metabolitu wynosi odpowiednio około 74 ml/minutę oraz 26 ml/minutę. Gdy lozartan potasu jest podawany doustnie, około 4% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem i około 6% dawki jest wydalane z moczem w

postaci czynnego metabolitu. Zarówno wydalanie z żółcią, jak i z moczem przyczynia się do eliminacji losartanu potasu i jego metabolitów. Po podaniu dawki doustnej znakowanego  $^{14}\text{C}$  losartanu potasu człowiekowi około 35% radioaktywności jest odzyskiwane w moczu i 58% w kale. Po podaniu dożylnym znakowanego  $^{14}\text{C}$  losartanu potasu około 43% radioaktywności jest odzyskiwane w moczu i 50% w kale.

#### Liniowość

Farmakokinetyka losartanu potasu i jego czynnego metabolitu jest liniowa przy dawkach doustnych losartanu potasu do 200 mg.

W czasie podawania raz na dobę ani losartan potasu ani jego czynny metabolit nie kumuluje się w osoczu.

#### Charakterystyka w różnych grupach pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem stężenia losartanu potasu i jego czynnego metabolitu w osoczu nie różni się od stężenia u młodych pacjentów z nadciśnieniem.

U kobiet z nadciśnieniem stężenie losartanu potasu w osoczu było do dwóch razy wyższe niż u mężczyzn z nadciśnieniem, podczas gdy stężenie czynnego metabolitu w osoczu nie różniło się u mężczyzn i kobiet.

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej poalkoholową marskością wątroby, stężenie w osoczu losartanu potasu i jego czynnego metabolitu po podaniu doustnym było odpowiednio 5 i 1,7 razy większe niż u młodych ochotników (patrz 4.2 i 4.4).

Stężenie losartanu potasu w osoczu jest niezmienniczone u pacjentów z klirensiem kreatyniny ponad 10 ml/minutę. Pole pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) losartanu potasu jest około dwa razy większe u pacjentów hemodializowanych w porównaniu z pacjentami z normalną czynnością nerek.

Stężenie czynnego metabolitu w osoczu jest niezmienniczone u pacjentów z niewydolnością nerek lub u pacjentów hemodializowanych.

Ani losartan potasu ani jego czynny metabolit nie mogą być usuwane przez hemodializę.

### **Hydrochlorotiazyd:**

#### Absorpcja

Po podaniu doustnym hydrochlorotiazyd jest absorbowany z przewodu pokarmowego w około 80%. Dostępność systemowa wynosi około 70%. Maksymalne stężenie w osoczu jest z reguły stwierdzane po 2-5 godzinach.

#### Dystrybucja

Wiązanie hydrochlorotiazylu z białkami osocza wynosi 64%; względny współczynnik dystrybucji wynosi 0,5 do 1,1 l/kg.

#### Biotransformacja

U zdrowych ochotników hydrochlorotiazyl jest wydalany przez nerki w postaci niezmienniczonej w ponad 95%.

#### Eliminacja

Okres połowicznej eliminacji wynosi około 6-8 godzin przy prawidłowej czynności nerek. Jest wydłużony przy nieprawidłowej czynności nerek i wynosi około 20 godzin w krańcowej niewydolności nerek.



### Biodostępność

Jednoczesne stosowanie hydrochlorotiazydu i losartanu nie wydaje się wpływać na farmakokinetykę żadnej z substancji czynnych u zdrowych osób.

Wykazano, że parametry farmakokinetyczne AUC<sub>inf</sub> i C<sub>max</sub> losartanu i jego czynnego metabolitu E-3174 oraz AUC<sub>inf</sub>, C<sub>max</sub> i odzysk z moczem 0-24 hydrochlorotiazydu są biorównoważne przy porównaniu pojedynczych substancji ze stałym produktem skojarzonym.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań ogólnofarmakologicznych, dotyczących genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie wykazują szczególnego zagrożenia dla człowieka. Potencjał toksyczności kombinacji losartan/hydrochlorotiazyd był oceniany w badaniach toksyczności przewlekłej do 6 miesięcy u szczurów i u psów po podaniu doustnym, a zmiany obserwowane w tych badaniach nad kombinacją były głównie wywołane przez losartan. Podawanie kombinacji losartan/hydrochlorotiazyd powodowało obniżenie parametrów krwinek czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt), wzrost azotu mocznikowego w surowicy, spadek masy serca (bez korelacji histologicznej) i zmiany żołądkowo-jelitowe (uszkodzenia błony śluzowej, wrzody, nadżerki, krwotoki). Nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów i królików lub królików leczonych kombinacją losartan/hydrochlorotiazyd. Toksyczność dla płodów u szczurów, manifestująca się niewielkim wzrostem częstości występowania nadliczbowych żeber w pokoleniu F<sub>1</sub>, była obserwowana, gdy samice leczono przed i w czasie ciąży. Jak zaobserwowano w badaniach nad samym losartanem, działania niepożądane u płodów i noworodków, łącznie z toksycznością nerkową i śmiercią płodów, występowała, gdy szczury w ciąży były leczone kombinacją losartan/hydrochlorotiazyd w późnej ciąży i (lub) w czasie laktacji.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### **Rdzeń:**

- Celuloza mikrokrystaliczna
- Wstępnie żelatynowana skrobia kukurydziana
- Monohydrat laktozy
- Stearynian magnezu

#### **Otoczka:**

- Hydroksypropyloceluloza
- Hypromeloza
- Dytlenek tytanu (E171)
- Żółty tlenek żelaza (E172)

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

Losartan Potassium Hydrochlorothiazide Liconsa 50/12,5 mg, tabletki powlekane

2 lata

Losartan Potassium Hydrochlorothiazide Liconsa 100/25 mg, tabletki powlekane

2 lata

#### 6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

#### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste blistry z aluminium-PVC/PE/PVDC.

**[DK/H/1026/001-002/DC] & [DK/H/1027/001-002/DC]**

Losartan Potassium Hydrochlorothiazide Liconsa 50/12,5 mg, tabletki powlekane  
Wielkość opakowań: 28 i 98 (opakowanie kliniczne) tabletek powlekanych.

Losartan Potassium Hydrochlorothiazide Liconsa 100/25 mg, tabletki powlekane  
Wielkość opakowań: 28 i 98 (opakowanie kliniczne) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### 6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

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

LABORATORIOS LICONSA, S.A.  
Gran Via Carlos III, 98, 7<sup>th</sup>  
08028 Barcelona  
Hiszpania

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

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

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

10.03.13