

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Losartan HCT Arena 50 mg/12,5 mg, comprimate filmate

Losartan HCT Arena 100 mg/25 mg, comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Losartan HCT Arena 50 mg/12,5 mg, comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ca substanțe active losartan (sub formă de sare de potasiu) 50 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg

Excipienți: fiecare comprimat filmat conține manitol 51,20 mg

Losartan HCT Arena 100 mg/25 mg, comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ca substanțe active losartan (sub formă de sare de potasiu) 100 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

Excipienți: fiecare comprimat filmat conține manitol 102,40 mg

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Losartan HCT Arena 50 mg/12,5 mg, comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, galbene, cu  $8,1 \pm 0,1$  mm diametru și  $4,5 \pm 0,2$  mm grosime.

Losartan HCT Arena 100 mg/25 mg, comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, galben pal, cu  $11,2 \pm 0,1$  mm diametru și  $5,3 \pm 0,2$  mm grosime.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Losartan HCT Arena este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la pacienți a căror tensiune arterială nu este controlată corespunzător cu losartan sau hidroclorotiazidă în monoterapie.

## 4.2 Doze și mod de administrare

Losartan HCT Arena poate fi administrat în asociere cu alte medicamente antihipertensive. Comprimatele de Losartan HCT Arena trebuie înghițite cu un pahar cu apă. Losartan HCT Arena poate fi administrat cu sau fără alimente.

### Hipertensiune arterială

Losartanul și hidroclorotiazida nu sunt destinate utilizării ca tratament inițial, ci la pacienți a căror tensiune arterială nu este controlată corespunzător cu losartan potasic sau hidroclorotiazidă administrate în monoterapie. Vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1.

Este recomandată ajustarea dozei în ceea ce privește componentele individuale (losartan și hidroclorotiazidă).

Atunci când este permis din punct de vedere clinic, trecerea directă de la monoterapie la administrarea combinației fixe poate fi luată în considerare la pacienți a căror tensiune arterială nu este controlată corespunzător.

Doza uzuală de întreținere a Losartan HCT Arena este de un comprimat Losartan HCT Arena 50 mg/12,5 mg (losartan 50 mg/HCTZ 12,5 mg) o dată pe zi. Pentru pacienții care nu răspund adecvat la Losartan HCT Arena 50 mg/12,5 mg, doza poate fi crescută la un comprimat Losartan HCT Arena 100 mg/25 mg (losartan 100 mg/HCTZ 25 mg) o dată pe zi. Doza maximă este un comprimat Losartan HCT Arena 100 mg/25 mg o dată pe zi. În general, efectul antihipertensiv este obținut în trei până la patru săptămâni de la inițierea tratamentului.

### Utilizarea la pacienți cu insuficiență renală și pacienți hemodializați

La pacienți cu insuficiență renală moderată (adică clearance al creatininei 30-50 ml/min) nu este necesară ajustarea dozei inițiale. Comprimatele de losartan și hidroclorotiazidă nu sunt recomandate pentru pacienții hemodializați. Comprimatele losartan/HCTZ nu trebuie administrate la pacienți cu insuficiență renală severă (adică clearance al creatininei <30 ml/min) (vezi pct. 4.3).

### Utilizarea la pacienți cu depleție a volumului intravascular

Depleția volemică și/sau sodică trebuie corectate înainte de administrarea comprimatelor de losartan/HCT.

### Utilizarea la pacienți cu insuficiență hepatică

Administrarea losartan/HCT este contraindicată la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

### Utilizarea la vârstnici

În general, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

### Utilizarea la copii și adolescenți (< 18 ani)

Nu există experiență la copii și adolescenți. De aceea, losartan/hidroclorotiazidă nu trebuie administrat la copii și adolescenți.

## 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la losartan, alte substanțe cu structură de sulfonamidă (cum este hidroclorotiazidă) sau la oricare dintre excipienți;  
Hipokaliemie sau hipercalcemie rezistente la tratament;  
Insuficiență hepatică severă;  
Colestază și afecțiuni biliare obstructive;  
Hiponatremie refractară;

Hiperuricemie/gută simptomatică;  
Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6);  
Alăptare (vezi pct. 4.6);  
Insuficiență renală severă (de exemplu clearance al creatininei <30 ml/min);  
Anurie;  
Administrarea concomitentă a Losartan HCT Arena cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Losartan

###### *Edem angioneurotic*

Pacienții cu edem angioneurotic în antecedente (edem al feței, buzelor, faringelui și/sau limbii) trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.8).

###### *Hipotensiune arterială și depleție a volumului intravascular*

Hipotensiunea arterială simptomatică, în special după prima doză, poate să apară la pacienții cu depleție de volum și/sau de sodiu, după tratament susținut cu diuretice, dietă cu restricție de sare, diaree sau vărsături. Astfel de stări trebuie corectate înaintea administrării comprimatelor Losartan HCT Arena (vezi pct. 4.2 și 4.3).

###### *Dezechilibru electrolitic:*

La pacienții cu insuficiență renală, cu sau fără diabet zaharat, dezechilibrele electrolitice se întâlnesc frecvent și trebuie corectate. De aceea, valorile concentrațiilor plasmatice ale potasiului precum și clearance-ul creatininei trebuie monitorizate cu atenție; în special pacienții cu insuficiență cardiacă și cu un clearance al creatininei între 30-50 ml/min trebuie monitorizați cu atenție. Nu este recomandată utilizarea concomitentă de diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu și substituenți de sare alimentară care conțin potasiu (vezi pct. 4.5).

###### *Insuficiență hepatică*

Losartan HCT Arena trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de insuficiență hepatică ușoară până la moderată, pe baza datelor de farmacocinetică care demonstrează creșteri semnificative ale concentrațiilor plasmatice ale losartanului la pacienții cu ciroză hepatică. Nu există experiență terapeutică privind administrarea losartanului la pacienții cu insuficiență hepatică severă. De aceea, Losartan HCT Arena este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

###### *Insuficiență renală*

Ca o consecință a inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, au fost raportate modificări ale funcției renale, inclusiv insuficiență renală (în mod particular, la pacienții a căror funcție renală este dependentă de sistemul renină-angiotensină-aldosteron, cum sunt cei cu insuficiență cardiacă severă sau disfuncție renală preexistentă).

Similar altor medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, la pacienții cu stenoză bilaterală de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic au fost raportate, de asemenea, creșteri ale ureei sanguine și creatininei serice; aceste modificări ale funcției renale pot fi reversibile după întreruperea tratamentului. Losartan trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu stenoză bilaterală de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic.

###### *Transplant renal*

Nu există experiență la pacienții care au suferit recent un transplant renal.

#### *Hiperaldosteronism primar*

Pacienții cu aldosteronism primar nu vor răspunde în general la medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, utilizarea comprimatelor Losartan HCT Arena nu este recomandată.

#### *Boală coronariană și boală cerebrovasculară:*

Similar oricărui medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienți cu afecțiune ischemică cardiovasculară și cerebrovasculară poate duce la infarct miocardic acut sau accident vascular cerebral.

#### *Insuficiență cardiacă:*

La pacienții cu insuficiență cardiacă, cu sau fără insuficiență renală asociată, există - similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină - un risc de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală (deseori acută).

#### *Stenoză de valvă mitrală și aortică, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă*

Similar altor vasodilatatoare, se recomandă precauție deosebită la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală, sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

#### *Diferențe etnice*

Cum s-a observat în cazul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, losartanul și ceilalți antagoniști ai angiotensinei sunt aparent mai puțin eficienți în scăderea tensiunii arteriale la persoanele de rasă neagră decât la persoanele de altă rasă, posibil datorită unei prevalențe mai mari a valorilor scăzute ale reninei în rândul populației hipertensive de rasă neagră.

#### *Sarcina*

Tratamentul cu Losartan HCT Arena nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. În afară de cazul în care continuarea tratamentului cu losartan/HTCZ este considerată esențială, la pacientele care intenționează să devină gravide acesta trebuie înlocuit cu tratamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în sarcină. Când sarcina este diagnosticată, tratamentul cu Losartan HCT Arena trebuie întrerupt imediat și, dacă este adecvat, trebuie început tratamentul alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

#### *Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)*

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

#### Hidroclorotiazidă

#### *Hipotensiune arterială și dezechilibru hidroelectrolitic*

Similar tuturor tratamentelor antihipertensive, la unii pacienți poate să apară hipotensiune arterială simptomatică. Pacienții trebuie ținuți sub observație pentru depistarea semnelor clinice ale dezechilibrului hidric sau electrolitic, de exemplu depleție de volum, hiponatremie, alcaloză hipocloremică, hipomagneziemie sau hipokaliemie, care pot să apară în timpul diareei intercurrente sau vărsăturilor. La acești pacienți trebuie efectuate determinări periodice ale electroliților serici, la

intervale adecvate de timp. Pe vreme caniculară, la pacienții cu edeme poate să apară hiponatremie diluțională.

#### *Efecte metabolice și endocrine*

Tratamentul cu tiazide poate modifica toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozelor de medicamente antidiabetice, inclusiv insulină (vezi pct. 4.5). În timpul tratamentului cu tiazide, diabetul zaharat latent poate deveni manifest.

Tiazidele pot scădea excreția urinară de calciu și pot determina creșterea ușoară și intermitentă a calciului seric. O hipercalcemie marcată poate fi indicatorul unui hiperparatiroidism latent. Administrarea tiazidelor trebuie întreruptă înainte efectuării testelor pentru funcția paratiroidiană.

Tratamentul cu diuretice tiazidice poate fi asociat cu creșteri ale valorilor colesterolemiei și trigliceridemieii.

La unii pacienți, tratamentul cu tiazide poate precipita hiperuricemia și/sau guta. Deoarece losartanul scade concentrația acidului uric, combinația de losartan cu hidroclorotiazidă atenuează hiperuricemia indusă de diuretic.

#### *Insuficiență hepatică*

Tiazidele trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică sau boală hepatică progresivă, deoarece aceasta poate determina colestază intrahepatică, iar modificări minore ale echilibrului hidroelectrolitic pot precipita coma hepatică.

Losartan HCT Arena este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3 și 5.2).

#### *Altele*

La pacienții cărora li se administrează tiazide, cu sau fără antecedente de alergie sau de astm bronșic, pot apărea reacții de hipersensibilitate. În urma administrării de tiazide au fost raportate exacerbări sau activări ale lupusului eritematos sistemic.

Losartan HCT Arena conține manitol (E 421). Poate avea efect laxativ ușor.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Losartan

S-a raportat că rifampicina și fluconazolul reduc valorile metabolitului activ. Consecințele clinice ale acestor interacțiuni nu au fost evaluate.

Similar altor medicamente care blochează angiotensina II sau efectele acesteia, administrarea concomitentă cu diuretice care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, triamteren, amilorid), suplimente de potasiu sau substituenți de sare alimentară care conțin potasiu poate duce la creșteri ale potasemiei. Administrarea concomitentă nu este recomandată.

Similar altor medicamente care modifică excreția sodiului, excreția litiului poate fi redusă. De aceea, valorile litiului seric trebuie monitorizate cu atenție în cazul în care sărurile de litiu sunt administrate concomitent cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II.

În cazul în care antagoniștii de angiotensină II sunt administrați simultan cu medicamente AINS (de exemplu inhibitori selectivi de COX-2, acid acetilsalicilic la doze antiinflamatoare) și AINS non-selective, efectul antihipertensiv poate fi atenuat. Utilizarea concomitentă de antagoniști ai angiotensinei II sau diuretice și AINS poate duce la creșterea riscului de deteriorare a funcției renale, inclusiv posibilă insuficiență renală acută, și o creștere a potasemiei, în special la pacienții cu insuficiență renală preexistentă. Combinația trebuie administrată cu precauție, în special la vârstnici.

Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după începerea tratamentului concomitent, și periodic după aceea.

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenilui, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv 12 insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

La unii pacienți cu funcție renală compromisă care sunt tratați cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxygenază-2, administrarea concomitentă a antagoniștilor receptorilor de angiotensină II poate determina deteriorarea suplimentară a funcției renale. Aceste efecte sunt de obicei reversibile.

Alte substanțe care induc hipotensiune arterială cum sunt antidepresive triciclice, antipsihotice, baclofen, amifostin: utilizarea concomitentă cu aceste medicamente care scad tensiunea arterială, ca efect principal sau secundar, poate crește riscul de hipotensiune arterială.

### Hidroclorotiazidă

În cazul administrării concomitente, următoarele medicamente pot interacționa cu diureticele tiazidice:

*Alcool etilic, barbiturice, narcotice sau antidepresive:*

Poate să apară potențarea hipotensiunii arteriale ortostatice.

*Medicamente antidiabetice (antidiabetice orale și insulina):*

Tratamentul cu o tiazidă poate influența toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozei medicamentului antidiabetic. Metforminul trebuie utilizat cu precauție datorită riscului de acidoză lactică determinat de posibila insuficiență renală asociată hidroclorotiazidei.

*Alte medicamente antihipertensive*

Efect aditiv.

*Colestiramină și rășini de colestipol:*

Absorbția hidroclorotiazidei este afectată în prezența rășinilor schimbătoare de anioni. Doze unice, fie de colestiramină, fie de rășini de colestipol leagă hidroclorotiazida și scad absorbția acesteia din tractul gastro-intestinal cu până la 85 și, respectiv, 43 procente.

*Corticosteroizi, ACTH*

Depleție accentuată de electroliți, în particular hipokaliemie.

*Amine presoare (de exemplu, adrenalină)*

Posibilă scădere a răspunsului la aminele presoare, dar nu suficientă pentru a împiedica utilizarea acestora.

*Miorelaxante ale musculaturii scheletice, antidepolarizante (de exemplu, tubocurarină)* Posibilă creștere a răspunsului la miorelaxant.

*Litiu*

Medicamentele diuretice scad clearance-ul renal al litiului și cresc riscul de toxicitate a litiului; nu se recomandă administrarea concomitentă.

*Medicamente utilizate în tratamentul gutei (probenecid, sulfînpirazonă și alopurinol)*

Poate fi necesară ajustarea dozei medicamentelor uricozurice deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația serică a acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau sulfînpirazonă.

Administrarea concomitentă a unei tiazide poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

*Medicamente anticolinergice (de exemplu, atropină, biperidină)*

Creșterea biodisponibilității la diuretice de tip tiazidic prin scăderea motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului.

*Medicamente citotoxice (de exemplu, ciclofosamidă, metotrexat)*

Tiazidele pot reduce excreția renală a medicamentelor citotoxice și pot potența efectele mielosupresive ale acestora.

*Salicilați*

În cazul dozelor crescute de salicilați, hidroclorotiazida poate accentua efectul toxic al salicilaților asupra sistemului nervos central.

*Metildopa*

La administrarea concomitentă de hidroclorotiazidă și metildopa au fost raportate cazuri izolate de anemie hemolitică.

*Ciclosporină*

Tratamentul concomitent cu ciclosporină poate crește riscul de hiperuricemie și complicații de tip gutos.

*Glicozide digitalice*

Hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazidă pot favoriza declanșarea aritmiilor cardiace induse de digitalice.

*Medicamente a căror acțiune este influențată de dezechilibrul potasemiei*

Este recomandată monitorizarea periodică a potasemiei și efectuarea ECG în cazul administrării losartan/hidroclorotiazidă concomitent cu medicamente a căror acțiune este influențată de dezechilibrul potasemiei (de exemplu, glicozide digitalice și antiaritmice) și concomitent cu următoarele medicamente (inclusiv unele antiaritmice) care induc torsada vârfurilor (tahicardie ventriculară), hipokaliemia fiind un factor predispozant al torsadei vârfurilor (tahicardie ventriculară):

- Antiaritmice clasa Ia (de exemplu chinidină, hidrochinidină, disopiramidă).
- Antiaritmice clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă).
- Unele antipsihotice (de exemplu tioridazină, clorpromazină, levomepromazină, trifluoperazină, ciamemazină, sulpiridă, sultopridă, amisulpridă, tiapridă, pimozidă, haloperidol, droperidol).
- Altele (de exemplu bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină i.v., halofantrină, mizolastină, pentamidină, terfenadină, vincamină i.v.).

*Săruri de calciu*

Diureticele tiazidice pot crește concentrația calciului seric datorită excreției scăzute a acestuia. Dacă trebuie prescrise suplimente de calciu, trebuie monitorizată calcemia, iar doza de calciu trebuie ajustată corespunzător.

*Interacțiuni cu testele de laborator*

Datorită efectelor lor asupra metabolizării calciului, tiazidele pot modifica rezultatele testelor pentru funcția paratiroidiană (vezi pct. 4.4).

*Carbamazepină*

Risc de hiponatremie simptomatică. Este necesară monitorizarea clinică și biologică.

*Substanțe de contrast iodate*

În cazul deshidratării induse de diuretice, apare un risc crescut de insuficiență renală acută, în special la administrarea dozelor mari de substanțe iodate. Pacienții trebuie rehidratați înainte de administrare.

*Amfotericină B (parenteral), corticosteroizi, ACTH sau laxative*  
Hidroclorotiazida poate accentua dezechilibrul electrolitic, în special hipokaliemia.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu este recomandată utilizarea Losartan HCT Arena în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea Losartan HCT Arena este contraindicată în timpul trimestrelor al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Datele epidemiologice privind riscul de teratogenitate ca urmare a expunerii la inhibitori de ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. Deși nu există date epidemiologice controlate cu privire la riscul administrării de inhibitori ai receptorilor angiotensinei II (antagoniști ai receptorilor de angiotensină II), pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu blocante ale receptorilor de angiotensină (BRA) este considerată esențială, la pacientele care intenționează să devină gravide se recomandă înlocuirea tratamentului hipertensiv cu medicamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în sarcină. Când sarcina este diagnosticată, tratamentul cu Losartan HCT Arena trebuie întrerupt imediat și, dacă este adecvat, trebuie început tratamentul alternativ.

Se cunoaște faptul că expunerea la tratamentul cu Losartan HCT Arena în timpul trimestrelor al doilea și al treilea de sarcină induce fetotoxicitate la om (funcție renală scăzută, oligohidramnios, întârzierea osificării craniene) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi și pct. 5.3).

Dacă expunerea la Losartan HCT Arena a avut loc din trimestrul al doilea de sarcină, se recomandă verificarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Copiii ai căror mame au utilizat Losartan HCT Arena trebuie observați cu atenție în ceea ce privește apariția hipotensiunii arteriale (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

Hidroclorotiazida poate reduce atât volumul plasmatic cât și fluxul sanguin uteroplacentar. Tiazidele traversează bariera fetoplacentară și se regăsesc în sângele din cordonul ombilical. Acestea pot determina dezechilibre electrolitice fetale și posibil alte reacții care au fost observate la adulți. Au fost raportate cazuri de trombocitopenie neonatală și de icter fetal sau neonatal în urma tratamentului cu tiazide administrat mamelor.

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă losartanul este excretat în laptele uman. Cu toate acestea losartanul este excretat în laptele femelelor de șobolan care alăptează. Tiazidele apar în laptele uman și pot determina inhibarea secreției lactate. Datorită posibilității apariției reacțiilor adverse la sugar, Losartan HCT Arena este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în cazul conducerii de vehicule sau al folosirii de utilaje, trebuie să se ia în considerare că, în timpul administrării tratamentului antihipertensiv, în special la inițierea tratamentului sau la creșterea dozei, pot să apară, ocazional, amețeli sau somnolență.

#### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse de mai jos sunt enumerate corespunzător clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente:	> 1/10
Frecvente:	> 1/100, < 1/10
Mai puțin frecvente:	> 1/1000, < 1/100
Rare:	> 1/10000, < 1/1000



Foarte rare: < 1/10000  
Cu frecvență necunoscută: < 1/10000  
(nu poate fi estimată din datele disponibile)

În studiile clinice efectuate cu losartan potasic și hidroclorotiazidă nu s-au observat reacții adverse specific datorate acestei combinații. Reacțiile adverse s-au limitat la acelea care au fost raportate anterior cu losartan potasic și/sau hidroclorotiazidă.

În studiile clinice controlate efectuate pentru hipertensiune arterială esențială, senzația de amețală a fost singura reacție adversă raportată ca fiind asociată administrării medicamentului și care a apărut cu o incidență mai mare decât la placebo la 1% sau mai mulți pacienți tratați cu losartan potasic și hidroclorotiazidă.

Alături de acestea, după introducerea pe piață a medicamentului au fost raportate reacții adverse suplimentare, după cum urmează:

#### *Tulburări hepatobiliare*

Rare: hepatită

#### *Investigații diagnostice*

Rare: hiperkaliemie, creșterea valorii ALT

Reacțiile adverse suplimentare care au fost observate cu una dintre componentele individuale și care pot reprezenta reacții adverse potențiale în cazul administrării losartan potasic/hidroclorotiazidă sunt următoarele:

### Losartan

#### *Tulburări hematologice și limfatice*

Mai puțin frecvente: anemie, purpură Henoch-Schonlein, echimoze, hemoliză

#### *Tulburări ale sistemului imunitar*

Rare: reacții anafilactice, edem angioneurotic, urticarie

#### *Tulburări metabolice și de nutriție*

Mai puțin frecvente: anorexie, gută

#### *Tulburări psihice*

Frecvente: insomnie

Mai puțin frecvente: anxietate, boală anxioasă, atac de panică, confuzie, depresie, vise neobișnuite, tulburări de somn, somnolență, tulburări de memorie

#### *Tulburări ale sistemului nervos*

Frecvente: cefalee, amețeli

Mai puțin frecvente: nervozitate, parestezii, neuropatie periferică, tremor, migrenă, sincopă

#### *Tulburări oculare*

Mai puțin frecvente: vedere încețoșată, senzație de arsură/întepătură oculară, conjunctivită, scăderea acuității vizuale

#### *Tulburări acustice și vestibulare*

Mai puțin frecvente: vertij, tinitus

#### *Tulburări cardiace*

Mai puțin frecvente: hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, durere retrosternală, angină pectorală, bloc atrio-ventricular de gradul II, accident vascular cerebral, infarct miocardic acut,

palpitații, aritmii (fibrilație atrială, bradicardie sinusală, tahicardie, tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară)

#### *Tulburări vasculare*

Mai puțin frecvente: vasculită

#### *Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

Frecvente: tuse, infecție la nivelul căilor respiratorii superioare, congestie nazală, sinuzită, afectarea sinusurilor

Mai puțin frecvente: disconfort faringeal, faringită, laringită, dispnee, bronșită, epistaxis, rinită, congestie respiratorie

#### *Tulburări gastro-intestinale*

Frecvente: dureri abdominale, greață, diaree, dispepsie

Mai puțin frecvente: constipație, durere dentară, xerostomie, meteorism, gastrită, vărsături

#### *Tulburări hepatobiliare*

Cu frecvență necunoscută: tulburări ale funcției hepatice

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

Mai puțin frecvente: alopecie, dermatită, xerodermie, eritem, hiperemie cutanată tranzitorie, fotosensibilitate, prurit, erupții cutanate tranzitorii, urticarie, transpirații

#### *Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv*

Frecvente: crampe musculare, dorsalgii, dureri ale membrelor inferioare, mialgie Mai puțin frecvente: dureri ale brațelor, tumefiere articulară, dureri ale genunchiului, dureri musculo-scheletice, dureri ale umărului, rigiditate, artralgii, artrită, coxalgie, fibromialgie, slăbiciune musculară

#### *Tulburări renale și urinare*

Mai puțin frecvente: nicturie, polakiurie, infecții ale tractului urinar

#### *Tulburări ale aparatului genital și sânului*

Mai puțin frecvente: scăderea libidoului, impotență

*Tulburări generale și la nivelul locului de administrare* Frecvente: astenie, fatigabilitate, durere toracică Mai puțin frecvente: edem facial, febră

#### *Investigații diagnostice*

Frecvente: hiperkaliemie, reduceri ușoare ale valorilor hematocritului și hemoglobinei Mai puțin frecvente: creșteri ușoare ale valorilor serice de uree și creatinină Foarte rare: creșteri ale valorilor enzimelor hepatice și bilirubinemiei.

#### Hidroclorotiazidă

##### *Tulburări hematologice și limfatice*

Mai puțin frecvente: agranulocitoză, anemie aplastică, anemie hemolitică, leucopenie, purpură, trombocitopenie

##### *Tulburări ale sistemului imunitar*

Rare: reacție anafilactică

##### *Tulburări metabolice și de nutriție*

Mai puțin frecvente: anorexie, hiperglicemie, hiperuricemie, hipokaliemie, hiponatremie

##### *Tulburări psihice*

Mai puțin frecvente: insomnie

#### *Tulburări ale sistemului nervos*

Frecvente: cefalee

#### *Tulburări oculare*

Mai puțin frecvente: vedere încețoșată tranzitorie, xantopsie

#### *Tulburări vasculare*

Mai puțin frecvente: aneigtă necrozantă (vasculită, vasculită cutanată)

#### *Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

Mai puțin frecvente: detresă respiratorie inclusiv pneumonită și edem pulmonar

#### *Tulburări gastro-intestinale*

Mai puțin frecvente: sialoadenită, spasme, iritație gastrică, greață, vărsături, diaree, constipație

#### *Tulburări hepatobiliare*

Mai puțin frecvente: icter (colestază intrahepatică), pancreatită

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

Mai puțin frecvente: fotosensibilitate, urticarie, necroliză epidermică toxică

#### *Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv*

Mai puțin frecvente: crampe musculare

#### *Tulburări renale și ale căilor urinare*

Mai puțin frecvente: glicozurie, nefrită interstițială, disfuncție renală, insuficiență renală

#### *Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

Mai puțin frecvente: febră, amețeli

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 – RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: + 4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

## **4.9 Supradozaj**

Nu sunt disponibile informații specifice privind tratamentul supradozajului cu Losartan HCT Arena. Tratamentul este simptomatic și de susținere. Tratamentul cu Losartan HCT Arena trebuie întrerupt, iar pacientul trebuie supravegheat cu atenție. Măsurile sugerate includ inducerea vărsăturilor dacă ingestia este recentă, precum și corectarea deshidratării, dezechilibrului electrolitic, comei hepatice și hipotensiunii arteriale prin procedurile stabilite.

#### Losartan

Sunt disponibile date limitate privind supradozajul la om. Cele mai probabile manifestări ale supradozajului ar fi hipotensiunea arterială și tahicardia; bradicardia ar putea fi prezentă prin stimulare parasimpatică (vagală). În cazul apariției hipotensiunii arteriale simptomatice, trebuie instituit tratament de susținere.

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

### Hidroclorotiazidă

Semnele și simptomele cel mai frecvent observate sunt cele datorate depleției electrolitice (hipokaliemie, hipocloremie, hiponatremie) și deshidratării rezultate prin diureză excesivă. Dacă s-au administrat și digitale, hipokaliemia poate accentua aritmiile cardiace.

Nu a fost stabilit gradul în care hidroclorotiazida este eliminată prin hemodializă.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Antagoniști ai angiotensinei II și diuretice, codul ATC: C09DA01.

### Losartan-Hidroclorotiazidă

Componentele Losartan HCT Arena s-au dovedit a avea un efect aditiv în ceea ce privește scăderea tensiunii arteriale, reducând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare componentă utilizată în monoterapie. Acest efect este considerat a fi rezultatul acțiunii complementare a ambelor componente.

Mai mult, ca rezultat al efectului său diuretic, hidroclorotiazida crește activitatea reninei plasmatică, crește secreția de aldosteron, scade potasemia și crește concentrațiile de angiotensină II. Administrarea de losartan blochează toate acțiunile relevante fiziologic ale angiotensinei II, iar prin inhibarea aldosteronului poate tinde să atenueze pierderea de potasiu asociată diureticului.

S-a demonstrat că losartanul are un efect uricazuric ușor și tranzitor. S-a observat că hidroclorotiazida determină creșteri modeste ale acidului uric; asocierea de losartan și hidroclorotiazidă tinde să atenueze hiperuricemia indusă de diuretic.

Efectul antihipertensiv al Losartan HCT Arena se menține pentru o perioadă de 24 ore. În studii clinice cu durata de cel puțin un an, efectul antihipertensiv s-a menținut prin administrarea de tratament continuu. În profida scăderii semnificative a tensiunii arteriale, administrarea Losartan HCT Arena nu a avut efect semnificativ clinic asupra frecvenței cardiace. În studii clinice, după 12 săptămâni de tratament cu losartan 50 mg/hidroclorotiazidă 12,5 mg tensiunea arterială diastolică în poziția șezândă înaintea administrării dozei următoare a fost redusă în medie cu până la 13,2 mmHg.

Losartan HCT Arena este eficient în reducerea tensiunii arteriale la pacienți bărbați și femei, negri și din alte rase, tineri (<65 ani) și vârstnici (>65 ani) și este eficient pentru toate stadiile de hipertensiune arterială.

### Losartan

Losartanul este un antagonist oral al receptorilor de angiotensină II (tip AT1), obținut prin sinteză. Angiotensina II, un puternic vasoconstrictor, este principalul hormon activ al sistemului renină-angiotensină și un determinant important al fiziopatologiei hipertensiunii arteriale. Angiotensina II se leagă de receptorul AT1 care se găsește în multe țesuturi (de exemplu, musculatura netedă vasculară, glanda suprarenală, rinichi și inimă) și exercită câteva acțiuni biologice importante, inclusiv vasoconstricția și eliberarea de aldosteron. De asemenea, angiotensina II stimulează proliferarea celulelor musculare netede.

Losartanul blochează în mod selectiv receptorul AT1. Losartanul și metabolitul său activ farmacologic, acidul carboxilic E-3174, blochează *in vitro* și *in vivo* toate acțiunile angiotensinei II

relevante din punct de vedere fiziologic, indiferent de sursă sau de calea de sinteză. Losartanul nu prezintă un efect agonist și nici nu blochează alți receptori hormonalți sau canale ionice importante pentru reglarea cardiovasculară. Mai mult decât atât, losartanul nu inhibă ECA (kininaza II), enzima care degradează bradikinină. În consecință, nu se înregistrează potențarea reacțiilor adverse mediate de bradikinină.

În timpul administrării de losartan, suprimarea feedback-ului negativ al angiotensinei II asupra secreției de renină, duce la creșterea activității reninei plasmatice (ARP). Creșterea ARP conduce la creșterea concentrațiilor angiotensinei II în plasmă. Chiar în condițiile acestor creșteri, activitatea antihipertensivă și scăderea concentrației plasmatice de aldosteron sunt menținute, indicând blocarea eficace a receptorului angiotensinei II. După întreruperea administrării de losartan, valorile ARP și angiotensinei II au scăzut în trei zile până la valorile inițiale.

Atât losartanul cât și principalul său metabolit activ prezintă o afinitate mult mai mare pentru receptorul AT1 decât pentru receptorul AT2. Metabolitul activ este de 10 până la 40 ori mai activ decât losartanul în funcție de greutate.

Într-un studiu proiectat specific pentru a evalua incidența tusei la pacienții tratați cu losartan comparativ cu pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, incidența tusei raportată de către pacienții cărora li s-a administrat losartan sau hidroclorotiazidă a fost similară și a fost semnificativ mai mică decât la pacienții tratați cu un inhibitor al ECA. În plus, într-o analiză globală a 16 studii clinice de tip dublu orb efectuate la 4131 pacienți, incidența tusei raportată în mod spontan la pacienții tratați cu losartan a fost similară (3,1%) cu cea raportată la pacienții tratați cu placebo (2,6%) sau hidroclorotiazidă (4,1%), în timp ce incidența pentru inhibitorii ECA a fost 8,8%.

La pacienții hipertensivi nediabetici, cu proteinurie, administrarea de losartan potasic reduce în mod semnificativ proteinuria, excreția fracționată de albumină și IgG. Losartanul menține rata filtrării glomerulare și reduce fracția filtrată. În general, losartanul determină o scădere a valorilor acidului uric seric (de obicei <0,4 mg/dl) care se menține în timpul tratamentului cronic.

Losartanul nu are niciun efect asupra reflexelor autonome și niciun efect susținut asupra concentrației plasmatice a norepinefrinei.

La pacienții cu insuficiență ventriculară stângă, dozele de 25 mg și 50 mg losartan au determinat efecte hemodinamice și neurohormonale pozitive, caracterizate printr-o creștere a indexului cardiac și scăderea rezistenței în capilarele pulmonare, rezistenței vasculare sistemice, tensiunii arteriale sistemice medii și frecvenței cardiace și printr-o scădere a concentrațiilor circulante de aldosteron și, respectiv de noradrenalină. La acești pacienți cu insuficiență cardiacă, apariția hipotensiunii arteriale a fost dependentă de doză.

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

#### Studii clinice la pacienți cu hipertensiune arterială

În studii clinice controlate, administrarea losartanului o dată pe zi la pacienți cu hipertensiune arterială esențială ușoară până la moderată a determinat scăderi semnificative statistic ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice. Măsurarea tensiunii arteriale la 24 ore după administrarea dozei, comparativ cu 5-6 ore după administrarea dozei a demonstrat scăderea tensiunii arteriale pe o perioadă de 24 ore; ritmul natural diurn a fost păstrat. Scăderea tensiunii arteriale la sfârșitul perioadei dinaintea următoarei doze a fost 70-80% din efectul observat la 5-6 ore după administrarea dozei.

Înteruperea tratamentului cu losartan la pacienții hipertensivi nu a determinat o creștere brutală a tensiunii arteriale (rebound). În profida scăderii semnificative a tensiunii arteriale, administrarea de losartan nu a avut efect semnificativ clinic asupra frecvenței cardiace.

Eficacitatea losartanului este similară la bărbați și femei și la pacienții hipertensivi mai tineri (cu vârsta sub 65 ani) și cei vârstnici.

#### Studiul LIFE

Studiul LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) a fost un studiu clinic randomizat, triplu-orb, cu comparator activ, efectuat la 9193 pacienți hipertensivi cu vârsta cuprinsă între 55 și 80 ani, cu hipertrofie ventriculară stângă documentată ECG. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra o dată pe zi losartan 50 mg sau atenolol 50 mg. În cazul în care tensiunea arterială propusă (< 140/90 mm Hg) nu a fost atinsă, inițial s-a adăugat la tratament hidroclorotiazidă (12,5 mg) și, dacă a fost necesar, s-a crescut ulterior doza de losartan sau atenolol la 100 mg o dată pe zi. Dacă a fost necesar pentru atingerea tensiunii arteriale țintă, au fost adăugate alte antihipertensive, cu excepția inhibitorilor ECA, antagoniștilor angiotensinei II sau beta-blocantelor.

Durata medie a perioadei de urmărire a fost 4,8 ani.

Criteriul principal final de evaluare a fost compus din morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară, măsurat fiind printr-o reducere a incidenței combinate a decesului de cauză cardiovasculară, accidentului vascular cerebral și infarctului miocardic. Tensiunea arterială a fost scăzută în mod semnificativ la valori similare în cele două grupuri. Pentru pacienții la care criteriul principal final de evaluare compus a fost atins, tratamentul cu losartan a determinat o reducere a riscului cu 13% ( $p=0,021$ , interval de încredere 95% 0,77-0,98) comparativ cu atenololul. Aceasta a fost atribuită în principal unei reduceri a incidenței accidentului vascular cerebral. Tratamentul cu losartan a redus riscul de accident vascular cerebral cu 25% comparativ cu atenololul ( $p=0,001$ , interval de încredere 95% 0,63-0,89). Ratele pentru decesul de cauză cardiovasculară și pentru infarctul miocardic nu au prezentat diferențe semnificative între grupurile de tratament.

#### Hidroclorotiazidă

Hidroclorotiazida este un diuretic din clasa tiazide. Mecanismul efectului antihipertensiv al diureticelor tiazidice nu este complet cunoscut. Tiazidele acționează asupra mecanismului renal

tubular de reabsorbție electrolitică crescând în mod direct excreția sodiului și clorului în cantități aproximativ echivalente. Acțiunea diuretică a hidroclorotizidei reduce volumul plasmatic, crește activitatea reninei plasmatică și crește secreția de aldosteron, având drept consecință creșterea potasiului urinar și pierderi de bicarbonat, și scăderi ale potasiului seric. Legătura renină-aldosteron este mediată de angiotensina II și, de aceea, administrarea în asociere a unui antagonist al receptorilor de angiotensină II tinde să anuleze pierderile de potasiu asociate administrării de diuretice tiazidice.

După administrarea orală, diureza se instalează în 2 ore, cu efect maximal la aproximativ 4 ore și durează aproximativ 6 până la 12 ore, efectul antihipertensiv persistând până la 24 ore.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### ***Absorbția***

#### *Losartan*

După administrarea orală, losartanul este bine absorbit și este metabolizat la primul pasaj, formând un metabolit activ, acidul carboxilic și alți metaboliți inactivi. Biodisponibilitatea sistemică a comprimatelor de losartan este de aproximativ 33%. Media concentrațiilor plasmatică maxime ale losartanului și ale metabolitului său activ este atinsă la 1 oră și, respectiv, la 3-4 ore. Atunci când medicamentul a fost administrat cu o masă standard, nu s-a observat un efect clinic semnificativ asupra profilului concentrațiilor plasmatică ale losartanului.

### ***Distribuția***

#### *Losartan*

Atât losartanul cât și metabolitul său activ se leagă > 99% de proteinele plasmatică, în special de albumine. Volumul de distribuție al losartanului este de 34 l. Studii efectuate la șobolan au arătat că losartanul traversează foarte puțin, chiar deloc, bariera hematoencefalică.

#### *Hidroclorotiazida*

Hidroclorotiazida traversează bariera fetoplacentară dar nu și pe cea hematoencefalică și este excretată în lapte.

### ***Metabolizarea***

#### *Losartan*

Aproximativ 14% dintr-o doză de losartan administrată intravenos sau oral este transformată în metabolitul său activ. După administrarea orală sau intravenoasă de losartan potasic marcat radioactiv cu  $^{14}\text{C}$ , radioactivitatea plasmatică circulantă este atribuită losartanului și metabolitului său activ. La aproximativ 1% dintre subiecții studiați s-a observat o conversie minimă a losartanului în metabolitul său activ.

În afară de metabolitul activ se formează și metaboliți inactivi, incluzând doi metaboliți principali formați prin hidroxilarea lanțului lateral butilic și un metabolit secundar, un glucuronoconjugat de N-2 tetrazol.

### ***Eliminarea***

#### *Losartan*

Clearance-ul plasmatic al losartanului și al metabolitului său activ este de aproximativ 600 ml/min și, respectiv de 50 ml/min. Clearance-ul renal al losartanului și al metabolitului său activ este de aproximativ 74 ml/min și, respectiv de 26 ml/min. Când losartanul este administrat pe cale orală, aproximativ 4% din doză este excretată nemodificată prin urină și aproximativ 6% din doză este excretată prin urină sub formă de metabolit activ. Farmacocinetica losartanului și a metabolitului său activ evoluează liniar la doze orale de losartan potasic de până la 200 mg.

După administrarea orală, concentrațiile plasmatică ale losartanului și ale metabolitului său activ scad poliexponențial cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 2 ore și, respectiv, 6-9 ore. În timpul administrării o dată pe zi a 100 mg, nici losartanul și nici metabolitul său activ nu se acumulează semnificativ în plasmă.

La eliminarea losartanului și a metabolizilor săi contribuie atât excreția biliară cât și cea urinară. După administrarea la om a unei doze orale de losartan marcat radioactiv  $^{14}\text{C}$ , aproximativ 35% din radioactivitate este regăsită în urină și 58% în fecale.

#### *Hidroclorotiazidă*

Hidroclorotiazida nu este metabolizată dar este eliminată rapid prin rinichi. Atunci când concentrațiile plasmatică au fost urmărite pe o perioadă de cel puțin 24 ore, s-a observat că timpul de înjumătățire plasmatică variază între 5,6 și 14,8 ore. Cel puțin 61% din doza orală se elimină nemodificată după 24 ore.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Losartan-Hidroclorotiazidă*

La pacienții hipertensivi vârstnici, concentrațiile plasmatică ale losartanului și ale metabolitului său activ și absorbția hidroclorotiazidei nu sunt diferite în mod semnificativ față de cele ale pacienților hipertensivi tineri.

##### *Losartan*

După administrarea orală la pacienți cu ciroză hepatică alcoolică ușoară până la moderată, concentrațiile plasmatică ale losartanului și ale metabolitului său activ au fost de 5 ori, respectiv 1,7 ori mai mari decât cele observate la bărbați voluntari tineri.

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

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind genotoxicitatea și carcinogenitatea. Toxicitatea potențială a combinației losartan/hidroclorotiazidă după administrarea orală a fost evaluată în studii de toxicitate cronică cu durată de până la șase luni, efectuate la șobolan și câine, iar modificările observate în cadrul studiilor efectuate cu această asociere au fost determinate în principal de componenta losartan. Administrarea combinației losartan/hidroclorotiazidă a determinat o scădere a parametrilor seriei eritrocitare (eritrocite, hemoglobină, hematocrit), o creștere a valorii N-ureei serice, o scădere a greutatei inimii (fără o corelație histologică) și modificări gastro-intestinale (leziuni ale membranei mucoase, ulceratii, eroziuni, hemoragii). Nu au existat dovezi de teratogenitate la șobolani sau iepuri tratați cu asocierea losartan/hidroclorotiazidă. Atunci când femelele au fost tratate înainte de și în tot cursul perioadei de gestație, a fost observată toxicitate fetală la șobolani, evidențiată printr-o creștere ușoară a incidenței coastelor supranumerare la generația F1. Așa cum s-a observat în studii efectuate cu losartan în monoterapie, reacțiile adverse fetale și neonatale, incluzând toxicitate renală și deces fetal, au apărut atunci când femelele gestante de șobolan au fost tratate cu asocierea losartan/hidroclorotiazidă în faza tardivă a perioadei de gestație și/sau în timpul alăptării.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

Celuloză microcristalină

Manitol

Amidon pregelatinizat

Povidonă

Amidon glicolat de sodiu tip A



Stearat de magneziu

**Film-** Opadry yellow 20J22730 galben care conține:

Hipromeloză 5cP

Dioxid de titan (E 171)

Hidroxiopropil celuloză

Propilenglicol

Sorbitan monooleat

Acid sorbic

Vanilină

Galben de chinolină lac de aluminiu (E 104).

## **6.2. Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3. Perioada de valabilitate**

3 ani.

## **6.4. Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5. Natura și conținutul ambalajului**

Losartan HCT Arena 50 mg/12,5 mg comprimate filmate

Cutie cu 2 și 4 blistere din PVC-PE-PVDC alb, opac/Al a câte 7 comprimate filmate.

Cutie cu 2, 3, 5 și 9 blistere din PVC-PE-PVDC alb, opac/Al a câte 10 comprimate filmate

Losartan HCT Arena 100 mg/25 mg comprimate filmate

Cutie cu 2 și 4 blistere din PVC-PE-PVDC alb, opac/Al a câte 7 comprimate filmate.

Cutie cu 2, 3, 5 și 9 blistere din PVC-PE-PVDC alb, opac/Al a câte 10 comprimate filmate

## **6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Arena Group S.A.

Str. Ștefan Mihăileanu nr. 31, sector 2, București

România

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Losartan HCT Arena 50 mg/12,5 mg comprimate filmate

10909/2018/01-06

Losartan HCT Arena 100 mg/25 mg comprimate filmate

10910/2018/01-06

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Iulie 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2018