

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Hypozar Forte 50 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Hypozar Forte 100 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

*50 mg/12.5 mg:* κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg καλιούχο λοσαρτάνη, που ισοδυναμεί με 45,76 mg λοσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη.

*100 mg/25 mg:* κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg καλιούχο λοσαρτάνη, που ισοδυναμεί με 91,52 mg λοσαρτάνης και 25 mg υδροχλωροθειαζίδη.

Έκδοχο:

*50 mg/12.5 mg:* λακτόζη 59,98 mg/δισκίο.

*100 mg/25 mg:* λακτόζη 119,95 mg/δισκίο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

*50 mg/12.5 mg:* Τα δισκία είναι κίτρινα, ωοειδή, μετρίως αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, με διαχωριστική γραμμή στη μία πλευρά, διάσταση δισκίου 6 mm x 12 mm (ωοειδές σχήμα) πάχος 3,8 – 4,7 mm.

Η διαχωριστική γραμμή χρησιμεύει μόνο για να διευκολύνει τη θραύση για διευκόλυνση της κατάποσης και όχι για τον διαχωρισμό σε ίσες δόσεις.

*100 mg/25 mg:* Τα δισκία είναι κίτρινα, ωοειδή, ελαφρώς αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς μόνο με λοσαρτάνη ή υδροχλωροθειαζίδη.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Hypozar Forte μπορεί να χορηγηθεί μαζί με άλλους αντιϋπερτασικούς παράγοντες.

Τα δισκία Hypozar Forte πρέπει να καταπίνονται με ένα ποτήρι νερό.

Το Hypozar Forte μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

#### *Υπέρταση*

Η λοσαρτάνη και η υδροχλωροθειαζίδη δεν προορίζονται για χρήση ως αρχική θεραπεία, αλλά σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς μόνο με καλιούχο λοσαρτάνη ή υδροχλωροθειαζίδη.

Συνιστάται τιτλοδότηση της δόσης με τα μεμονωμένα συστατικά (λοσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη).

Όταν είναι κλινικά ενδεδειγμένο, μπορεί να εξεταστεί η περίπτωση άμεσης αλλαγής από τη μονοθεραπεία στο σταθερό συνδυασμό σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς.

Η συνήθης δόση συντήρησης του Hypozar Forte είναι ένα δισκίο Hypozar Forte 50 mg/12,5 mg (λοσαρτάνη 50 mg/HCTZ 12,5 mg) μία φορά την ημέρα. Για ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στο Hypozar Forte 50 mg/12,5 mg, η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί σε ένα δισκίο Hypozar Forte 100 mg/25 mg (λοσαρτάνη 100 mg/ HCTZ 25 mg) μία φορά την ημέρα. Η μέγιστη δόση είναι ένα δισκίο Hypozar Forte 100 mg/25 mg μία φορά την ημέρα. Γενικά, το αντιϋπερτασικό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται εντός τριών έως τεσσάρων εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας.

*Χρήση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση*  
Δεν απαιτείται ρύθμιση της αρχικής δοσολογίας σε ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (π.χ. κάθαρση κρεατινίνης 30-50 ml/min). Τα δισκία λοσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης δε συνιστώνται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση. Τα δισκία λοσαρτάνης/HCTZ δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (π.χ. κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) (βλ. παράγραφο 4.3).

*Χρήση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*

Το Hypozar Forte αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3.)

*Χρήση σε ασθενείς με ελάττωση ενδαγγειακού όγκου*

Η ελάττωση του όγκου και/ή του νατρίου πρέπει να διορθώνονται πριν από τη χορήγηση δισκίων λοσαρτάνης/HCTZ.

*Χρήση σε ηλικιωμένους*

Συνήθως δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δοσολογίας σε ηλικιωμένους.

*Χρήση σε παιδιά και εφήβους (< 18 ετών)*

Δεν υπάρχει εμπειρία στα παιδιά και τους εφήβους. Επομένως, η λοσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους.

Το Hypozar Forte μπορεί να χορηγηθεί μαζί με άλλα αντιϋπερτασικά.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη λοσαρτάνη, σε ουσίες που είναι παράγωγα σουλφοναμιδίων (όπως η υδροχλωροθειαζίδη) ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Υποκαλιαιμία ή υπερκαλιαιμία ανθεκτική στη θεραπεία.
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Χολόσταση και αποφρακτικές διαταραχές των χοληφόρων.
- Ανθεκτική στη θεραπεία υπονατρίαζία.
- Συμπτωματική υπερουριχαιμία/ουρική αρθρίτιδα.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (π.χ. κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min).
- Ανορία.

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Λοσαρτάνη

### *Αγγειοοίδημα*

Ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος (οίδημα του προσώπου, των χειλέων, του φάρυγγα και/ή της γλώσσας) πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παράγραφο 4.8).

### *Υπόταση και ελάττωση ενδαγγειακού όγκου*

Συμπτωματική υπόταση, ιδιαίτερα μετά την πρώτη δόση, μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς οι οποίοι έχουν ελάττωση του όγκου και/ή του νατρίου λόγω ισχυρής διουρητικής θεραπείας, περιορισμού του άλατος στη διατροφή, διάρροιας ή εμέτου.

Παρόμοιες καταστάσεις πρέπει να αποκαθίστανται πριν από τη χορήγηση του Hypozar Forte (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).

### *Ηλεκτρολυτικές διαταραχές*

Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές είναι συνήθεις σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, με ή χωρίς διαβήτη, και πρέπει να ρυθμίζονται. Επομένως, οι συγκεντρώσεις καλίου στο πλάσμα και οι τιμές κάθαρσης της κρεατινίνης πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Ιδιαίτερα πρέπει να παρακολουθούνται στενά ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30-50 ml/min.

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση διουρητικών που κατακρατούν το κάλιο, συμπληρωμάτων καλίου και υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο μαζί με τη λοσαρτάνη/ υδροχλωροθειαζίδη (βλ. παράγραφο 4.5).

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Με βάση φαρμακοκινητικά δεδομένα που αποδεικνύουν σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις λοσαρτάνης στο πλάσμα κίρρωτικών ασθενών, το Hypozar Forte πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν ιστορικό ήπιας έως μέτριας ηπατικής δυσλειτουργίας. Δεν υπάρχει θεραπευτική εμπειρία με τη λοσαρτάνη σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Επομένως, το Hypozar Forte αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Ως συνέπεια της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, έχουν αναφερθεί αλλαγές στη νεφρική λειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής ανεπάρκειας (ιδιαίτερα σε ασθενείς των οποίων η νεφρική λειτουργία εξαρτάται από το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, όπως εκείνοι με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ή προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία).

Όπως ισχύει και με άλλα φάρμακα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, έχουν επίσης αναφερθεί αυξήσεις στην ουρία του αίματος και την κρεατινίνη του ορού σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας σε μονήρες νεφρό. Αυτές οι αλλαγές στη νεφρική λειτουργία μπορεί να είναι αναστρέψιμες μόλις διακοπεί η θεραπεία. Η λοσαρτάνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας σε μονήρες νεφρό.

### *Μεταμόσχευση νεφρού*

Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με πρόσφατη μεταμόσχευση νεφρού.

### *Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός*

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό γενικά δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικά φάρμακα που δρουν μέσω αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Επομένως, δε συνιστάται η χρήση του Hypozar Forte.

### *Στεφανιαία καρδιοπάθεια και αγγειακή εγκεφαλική νόσος*

Όπως ισχύει με οποιουδήποτε αντιυπερτασικούς παράγοντες, υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιαγγειακή και αγγειακή εγκεφαλική νόσο θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

#### *Καρδιακή ανεπάρκεια*

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, με ή χωρίς νεφρική δυσλειτουργία, υπάρχει – όπως και με άλλα φάρμακα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης – κίνδυνος σοβαρής αρτηριακής υπότασης και (συχνά οξείας) νεφρικής δυσλειτουργίας.

#### *Στένωση της αορτής και στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια*

Όπως ισχύει και για άλλα αγγειοδιασταλτικά, ενδείκνυται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από στένωση της αορτής ή στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας ή αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

#### *Εθνολογικές διαφορές*

Όπως παρατηρήθηκε για τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, η λοσαρτάνη και οι άλλοι ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης είναι προφανώς λιγότερο αποτελεσματικοί στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης σε μαύρους ανθρώπους από ότι σε μη μαύρους, ενδεχομένως λόγω της υψηλότερης επίπτωσης χαμηλών επιπέδων ρενίνης στον υπερτασικό πληθυσμό των μαύρων.

#### *Κύηση*

Η χορήγηση του Hyrozar Forte δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Με εξαίρεση την περίπτωση όπου η θεραπεία με αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ΑΠΡΑ) θεωρείται σημαντική, οι ασθενείς που προγραμματίζουν κύηση θα πρέπει να αλλάξουν και να περάσουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφάλειας για τη χρήση στην κύηση. Όταν διαγνωστεί κύηση, η θεραπεία με το Hyrozar Forte πρέπει να σταματά αμέσως, και, αν ενδείκνυται, να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

#### Υδροχλωροθειαζίδη

##### *Υπόταση και διαταραχές ηλεκτρολυτικές/υγρών*

Όπως ισχύει με κάθε αντιυπερτασική θεραπεία, σε μερικούς ασθενείς ενδέχεται να εμφανιστεί συμπτωματική υπόταση. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία διαταραχής υγρών ή ηλεκτρολυτών, π.χ. μείωση όγκου, υπονατριαιμία, υποχλωραιμική αλκάλωση, υπομαγνησιαιμία ή υποκαλσιαιμία που μπορούν να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια διαλείπουσας διάρροιας ή εμέτου. Στους ασθενείς αυτούς θα πρέπει να εκτελείται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα περιοδικός προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών του ορού. Υπονατριαιμία εξ αραιώσεως ενδέχεται να εμφανιστεί σε ασθενείς με οίδημα, όταν ο καιρός είναι πολύ ζεστός.

##### *Μεταβολικές και ενδοκρινικές επιδράσεις:*

Η θεραπεία με θειαζίδες ενδέχεται να επηρεάσει την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να απαιτηθεί ρύθμιση της δοσολογίας αντιδιαβητικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης (βλ. παράγραφο 4.5). Ο λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης ενδέχεται να γίνει έκδηλος κατά τη διάρκεια θεραπείας με θειαζίδες.

Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν την απέκκριση του ασβεστίου από τα ούρα και να προκαλέσουν διαλείπουσα και ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού. Σημαντική υπερασβεστιαϊμία μπορεί να είναι ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού.

Οι θειαζίδες πρέπει να διακόπτονται πριν από την πραγματοποίηση εξετάσεων για την παραθυρεοειδική λειτουργία.

Αυξήσεις στα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων μπορεί να συνδέονται με διουρητική θεραπεία με θειαζίδες.

Η θεραπεία με θειαζίδες μπορεί να επιταχύνει την υπερουριχαιμία και/ή την ουρική αρθρίτιδα σε μερικούς ασθενείς. Επειδή η λοσαρτάνη αυξάνει το ουρικό οξύ, η λοσαρτάνη σε συνδυασμό με την υδροχλωροθειαζίδη μετριάζει την υπερουριχαιμία που προκαλείται από διουρητικά.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Οι θειαζίδες πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία ή με προϊούσα ηπατική νόσο, διότι μπορεί να προκαλέσει ενδοηπατική χολόσταση και επειδή μικρές εναλλαγές στην ισορροπία υγρών και ηλεκτρολυτών ενδέχεται να επιφέρουν ηπατικό κώμα.

Το Hypozar Forte αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

#### *Άλλες*

Σε ασθενείς που χρησιμοποιούν θειαζίδες, μπορεί να εμφανιστεί αντίδραση υπερευαισθησίας τόσο σε θετικό όσο και σε αρνητικό ιστορικό για αλλεργίες ή ιστορικό βρογχικού άσθματος. Μετά τη χρήση θειαζιδών, αναφέρθηκαν εξάρσεις ή ενεργοποίηση του συστηματικού ερυθματώδους λύκου.

#### *Εκδοχο*

Αυτό το προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Λοσαρτάνη

Έχει αναφερθεί ότι η ριφαμπικίνη και η φλουκοναζόλη μειώνουν τα επίπεδα του ενεργού μεταβολίτη. Οι κλινικές συνέπειες αυτών των αλληλεπιδράσεων δεν έχουν αξιολογηθεί.

Όπως και με άλλα φάρμακα που αναστέλλουν την αγγειοτενσίνη II ή τις επιδράσεις της, η ταυτόχρονη χρήση διουρητικών που ελαττώνουν το κάλιο (π.χ. σπιρονολακτόνη, τριαμερένη, αμιλορίδη), συμπληρωμάτων καλίου ή υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις του καλίου στον ορό. Ταυτόχρονη χορήγηση άλλων φαρμάκων δεν συνιστάται.

Όπως ισχύει και με άλλα φάρμακα που επηρεάζουν την απέκκριση νατρίου, ενδέχεται να ελαττωθεί η απέκκριση λιθίου.

Επομένως, τα επίπεδα του λιθίου στον ορό πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, αν πρόκειται να συγχωρηθούν άλατα λιθίου μαζί με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II.

Όταν ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II χορηγούνται ταυτόχρονα με ΜΣΑΦ (π.χ. εκλεκτικούς αναστολείς COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε αντιφλεγμονώδεις δόσεις ) και μη εκλεκτικούς ΜΣΑΦ, ενδέχεται να υπάρξει εξασθένιση του αντιυπερτασικού αποτελέσματος. Η ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών της αγγειοτενσίνης II ή διουρητικών και ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, και σε μια αύξηση στο κάλιο

του ορού, ιδιαίτερα σε ασθενείς με πτωχή προϋπάρχουσα νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και θα πρέπει να υπάρχει μέριμνα για την παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη ταυτόχρονης θεραπείας και στη συνέχεια σε περιοδική βάση.

Σε μερικούς ασθενείς με περιορισμένη νεφρική λειτουργία, οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης 2, η ταυτόχρονη χορήγηση ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Αυτά τα αποτελέσματα είναι συνήθως αντιστρέψιμα.

Άλλες ουσίες που προκαλούν υπόταση όπως τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, τα αντιψυχωτικά, η βακλοφαίνη, η αμφοσπίνη: Ταυτόχρονη χρήση με αυτά τα φάρμακα που ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση, ως κύρια ή ανεπιθύμητη ενέργεια, ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο υπότασης.

#### Υδροχλωροθειαζίδη

Όταν χορηγούνται ταυτόχρονα, τα ακόλουθα φάρμακα μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τα διουρητικά θειαζίδης:

*Αλκοόλ, βαρβιτουρικά, ναρκωτικά ή αντικαταθλιπτικά*  
Ενδέχεται να προκύψει ορθοστατική υπόταση.

*Αντιδιαβητικά φάρμακα (παράγοντες που λαμβάνονται από το στόμα και ινσουλίνη)*  
Η θεραπεία με μια θειαζίδη μπορεί να επηρεάσει την ανοχή στη γλυκόζη. Ενδέχεται να απαιτηθεί ρύθμιση της δοσολογίας του αντιδιαβητικού φαρμάκου. Η μετφορμίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω του κινδύνου γαλακτικής οξέωσης που προκαλείται από ενδεχόμενη λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια η οποία συνδέεται με την υδροχλωροθειαζίδη.

*Άλλα αντιϋπερτασικά φάρμακα*  
Προσθετική επίδραση.

*Ρητίνες χολεστυραμίνης και χολεστιπόλης*  
Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης ελαττώνεται με την παρουσία ανιονικών ρητινών ανταλλαγής. Εφάπαξ δόσεις ρητινών είτε χολεστυραμίνης είτε χολεστιπόλης δεσμεύουν την υδροχλωροθειαζίδη και μειώνουν την απορρόφησή της από το γαστρεντερικό σωλήνα μέχρι 85 και 43 τοις εκατό, αντίστοιχα.

*Κορτικοστεροειδή, ACTH*  
Επιτεινόμενη μείωση ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα υποκαλιαιμία.

*Αμίνες που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση (π.χ. αδρεναλίνη)*  
Πιθανή μειωμένη απόκριση σε αμίνες που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση αλλά όχι επαρκής για να αποκλείσει τη χρήση τους.

*Χαλαρωτικά σκελετικών μυών, μη αποπλωτικά (π.χ. τουμποκουρανίνη)*  
Πιθανώς αυξημένη απόκριση στο μυοχαλαρωτικό.

#### *Λίθιο*

Οι διουρητικοί παράγοντες μειώνουν την νεφρική κάθαρση του λιθίου και προσθέτουν έναν υψηλό κίνδυνο τοξικότητας από λίθιο. Η ταυτόχρονη χρήση δε συνιστάται.

*Φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας (προβενεσίδη, σουλφινπυραζόνη και αλλοπουρινόλη)*

Η ρύθμιση της δοσολογίας των ουρικοζουρικών φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να είναι απαραίτητη επειδή η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει το επίπεδο του ουρικού οξέος στον ορό. Αύξηση στη δοσολογία της προβενεσίδης ή της σουλφινπυραζόνης μπορεί να είναι απαραίτητη. Ταυτόχρονη χορήγηση μιας θειαζίδης μπορεί να αυξήσει την εμφάνιση αντιδράσεων υπερευασθησίας στην αλλοπουρινόλη.

*Αντιχολινεργικοί παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βιπεριδένη)*

Αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας σε διουρητικά τύπου θειαζίδης με μείωση της γαστρεντερικής κινητικότητας και του ρυθμού εκκένωσης του στομάχου.

*Κυτταροτοξικοί παράγοντες (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη)*

Οι θειαζίδες μπορεί να ελαττώσουν τη νεφρική απέκκριση κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων και να ενισχύσουν τις μυελοκατασταλτικές δράσεις τους.

*Σαλικυλικά*

Σε περίπτωση υψηλών δόσεων σαλικυλικών, η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να ενισχύσει την τοξική δράση των σαλικυλικών στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

*Μεθυλντόπα*

Υπήρξαν μεμονωμένες αναφορές αιμολυτικής αναιμίας που εμφανίστηκε με την ταυτόχρονη χρήση υδροχλωροθειαζίδης και μεθυλντόπα.

*Κυκλοσπορίνη*

Ταυτόχρονη θεραπεία με κυκλοσπορίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπερουριχαιμίας και επιπλοκών τύπου ουρικής αρθρίτιδας.

*Γλυκοσίδες digitalis*

Υποκαλιαμία ή υπομαγνησισαμία που προκαλούνται από θειαζίδες ενδέχεται να συμβάλουν στην έναρξη καρδιακών αρρυθμιών που προκαλούνται από δακτυλίτιδα.

*Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από διαταραχές του καλίου του ορού*

Περιοδική παρακολούθηση του καλίου στον ορό και ΗΚΓ συνιστώνται όταν χορηγείται λοσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη μαζί με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από διαταραχές στο κάλιο του ορού (π.χ. γλυκοσίδες digitalis και αντιαρρυθμικά) και μαζί με τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν torsades de pointes (κοιλιακή ταχυκαρδία) (συμπεριλαμβανομένων μερικών αντιαρρυθμικών), ενώ η υποκαλιαμία αποτελεί παράγοντα προδιάθεσης για torsades de pointes (κοιλιακή ταχυκαρδία):

- Αντιαρρυθμικά Τάξης Ia (π.χ. κινιδίνη, υδροκινιδίνη, δισοπυραμίδη).
- Αντιαρρυθμικά Τάξης III (π.χ. αμοδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη).
- Μερικά αντιψυχωτικά (π.χ. θειοριδαζίνη, χλωροπρομαζίνη, λεβομεπρομαζίνη, τριφλουπεραζίνη, κυαμεμαζίνη, σουλπιδίδη, σουλτροπρίδη, αμισουλπρίδη, τιαπρίδη, πιμοζίδη, αλοπεριδόλη, δροπεριδόλη).
- Άλλα (π.χ. βεπριδίλη, σιζαπρίδη, διφεμανίλη, ερυθρομυκίνη IV, αλοφαντρίνη, μίζολαστίνη, πενταμιδίνη, τερφεναδίνη, βινκαμίνη IV).

*Άλατα ασβεστίου*

Τα διουρητικά θειαζίδης μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό λόγω μειωμένης απέκκρισης. Αν πρέπει να συνταγογραφηθούν συμπληρώματα ασβεστίου, τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό πρέπει να παρακολουθούνται και να ρυθμιστεί ανάλογα η δόση του ασβεστίου.



#### *Αλληλεπιδράσεις εργαστηριακών εξετάσεων*

Λόγω των επιδράσεών τους στο μεταβολισμό του ασβεστίου, οι θειαζίδες ενδέχεται να παρέμβουν σε εξετάσεις για την παραθυρεοειδική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Καρβαμαζεπίνη*

Κίνδυνος συμπτωματικής υπονατριάμιας. Απαιτείται κλινική και βιολογική παρακολούθηση.

#### *Σκιαγραφικά με ιώδιο*

Σε περίπτωση αφυδάτωσης που προκαλείται από διουρητικά, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, ιδιαίτερα με υψηλές δόσεις του προϊόντος με το ιώδιο. Οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται πριν από τη χορήγηση.

#### *Αμφοτερικίνη Β (παρεντερική), κορτικοστεροειδή, ACTH ή διεγερτικά καθαρτικά*

Η υδροχλωροθειαζίδη ενδέχεται να επιτείνει ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ιδιαίτερα την υποκαλιαιμία.

## **4.6 Κύηση και γαλουχία**

### **Κύηση**

Η χρήση ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ΑΙΡΑ) δε συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση ΑΙΡΑ αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Τα επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά την έκθεση σε αναστολείς του ACE κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν έχουν ολοκληρωθεί. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση του κινδύνου. Παρότι δεν υπάρχουν ελεγμένα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο με τους αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ΑΙΡΑ), παρόμοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για αυτήν την κατηγορία των φαρμάκων. Με εξαίρεση την περίπτωση όπου η συνέχιση της θεραπείας με αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ΑΙΡΑ) θεωρείται σημαντική, οι ασθενείς που προγραμματίζουν κύηση θα πρέπει να αλλάξουν και να περάσουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που θα έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφάλειας για τη χρήση στην κύηση. Όταν διαγνωστεί κύηση, η θεραπεία με το Hyrozar Forte πρέπει να διακοπεί αμέσως, και, αν ενδείκνυται, να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία. Η έκθεση σε θεραπεία με το Hyrozar Forte κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (ελαττωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση στην οστεοποίηση του κρανίου) και τοξικότητα του νεογνού (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλ. παράγραφο 5.3).

Αν υπάρξει έκθεση στο Hyrozar Forte από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων η μητέρα έχει πάρει Hyrozar Forte πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. επίσης παράγραφο 4.3 και 4.4).

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την υδροχλωροθειαζίδη κατά τη διάρκεια της κύησης, ιδιαίτερα στο πρώτο τρίμηνο. Οι μελέτες με ζώα είναι ανεπαρκείς.

Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Με βάση το φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο μπορεί να διακυβεύσει τη εμβρυοπλακουντική αιμάτωση και μπορεί να προκαλέσει στο έμβryo και το νεογνό επιδράσεις όπως ίκτερο, διαταραχή της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών και θρομβοπενία.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για οίδημα της κύησης, υπέρταση της κύησης ή προεκλαμψία λόγω του κινδύνου ελαττωμένου όγκου πλάσματος και υπο-αιμάτωσης του πλακούντα, χωρίς ωφέλιμο αποτέλεσμα στη διάρκεια της νόσου.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για ιδιοπαθή υπέρταση σε γυναίκες που κυοφορούν παρά μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις όπου δεν θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί άλλη θεραπεία.

### **Γαλουχία**

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Hyrozar Forte κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Επομένως, δε συνιστάται η χρήση του Hyrozar Forte κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Είναι προτιμητέες εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένα προφίλ ασφάλειας κατά τη διάρκεια του θηλασμού, ιδιαίτερα όταν θηλάζει ένα νεογέννητο ή πρόωρο βρέφος.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Ωστόσο, όταν οδηγεί κανείς οχήματα ή χειρίζεται μηχανήματα θα πρέπει να έχει κατά νου ότι ενδέχεται κάποιες φορές να νιώσει ζάλη ή υπνηλία όταν λαμβάνει αντιυπερτασική θεραπεία, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας ή όταν αυξάνεται η δόση.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται όπου ενδείκνυται ανά κατηγορία οργάνου του συστήματος και συχνότητα σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση:

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )

Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ )

Όχι συχνές ( $> 1/1.000$  έως  $< 1/100$ )

Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ )

Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ )

Μη γνωστές  $\leq 1/10.000$  (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Σε κλινικές δοκιμές με άλας καλιούχου λοσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες ειδικές γι' αυτόν το συνδυασμό ουσιών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιορίζονταν σε εκείνες που είχαν παρατηρηθεί προηγουμένως με το άλας καλιούχου λοσαρτάνης και/ή την υδροχλωροθειαζίδη.

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για ιδιοπαθή υπέρταση, η ζάλη ήταν η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρήθηκε ως σχετιζόμενη με την ουσία και εμφανίστηκε με συχνότητα μεγαλύτερη από ότι το εικονικό φάρμακο σε 1% ή περισσότερο των ασθενών που υποβάλλονταν σε θεραπεία με την λοσαρτάνη και την υδροχλωροθειαζίδη.

Μαζί με αυτές τις επιδράσεις, υπάρχουν κι άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, ως εξής:

*Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων*

Σπάνιες: ηπατίτιδα.

*Παρακλινικές εξετάσεις*

Σπάνιες: υπερκαλιαιμία, αύξηση ALT.

Επιπλέον επιδράσεις που έχουν διαπιστωθεί με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά και μπορεί να είναι ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με το Hyrozar Forte είναι οι εξής:

### Λοσαρτάνη

*Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος*

Όχι συχνές: αναιμία, πορφύρα Henoch-Schlönlein, εκχύμωση, αιμόλυση.

*Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος*

Σπάνιες: αναφυλακτικές αντιδράσεις, αγγειοοίδημα, κνίδωση.

*Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης*

Όχι συχνές: ανορεξία, ουρική αρθρίτιδα.

*Ψυχιατρικές διαταραχές*

Συχνές: αϋπνία.

Όχι συχνές: άγχος, αγχώδης διαταραχή, διαταραχή πανικού, σύγχυση, κατάθλιψη, ανώμαλα όνειρα, διαταραχή ύπνου, υπνηλία, επηρεασμένη μνήμη.

*Διαταραχές του νευρικού συστήματος*

Συχνές: κεφαλαλγία, ζάλη

Όχι συχνές: νευρικότητα, παραισθησία, περιφερική νευροπάθεια, τρόμος, ίλιγγος, ημικρανία, συγκοπή.

*Οφθαλμικές διαταραχές*

Όχι συχνές: όραση θαμπή, αίσθημα καύσου/νυγμού στον οφθαλμό, επιπεφυκίτιδα, μείωση της οπτικής οξύτητας.

*Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου*

Όχι συχνές: ίλιγγος, εμβοές.

*Καρδιακές διαταραχές*

Όχι συχνές: υπόταση, ορθοστατική υπόταση, στερναλγία, στηθάγχη, αποκλεισμός βαθμού II-AV, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αίσθημα παλμών, αρρυθμίες (κολλικές μαρμαρυγές, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, ταχυκαρδία, κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή).

*Αγγειακές διαταραχές*

Όχι συχνές: αγγειίτιδα.

*Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου*

Συχνές: βήχας, λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ρινική συμφόρηση, κολπίτιδα, διαταραχή παραρρινίου κόλπου.

Όχι συχνές: φαρυγγική δυσανεξία, φαρυγγίτιδα, λαρυγγίτιδα, δύσπνοια, βρογχίτιδα, επίσταξη, ρινίτιδα, αναπνευστική συμφόρηση.

*Διαταραχές του γαστρεντερικού*

Συχνές: κοιλιακό άλγος, ναυτία, διάρροια, δυσπεψία.

Όχι συχνές: δυσκοιλιότητα, οδοντικό άλγος, ξηροστομία, μετεωρισμός, γαστρίτιδα, έμετος.

*Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων*

Μη γνωστές: ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας.

*Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού*

Όχι συχνές: αλωπεκία, δερματίτιδα, ξηροδερμία, ερύθημα, έξαψη, φωτοευαισθησία, κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση, εφίδρωση.

*Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού*

Συχνές: μυϊκή κράμπα, οσφυαλγία, άλγος κνήμης, μυαλγία.

Όχι συχνές: άλγος βραχίονα, άλγος ισχίου, διόγκωση άρθρωσης, άλγος γόνατος, μυοσκελετικός πόνος, άλγος ώμου, ακαμψία, αρθραλγία, αρθρίτιδα, ισχιαλγία, ινομυαλγία, μυϊκή αδυναμία.

*Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών*

Όχι συχνές: νυκτουρία, συχνουρία, ουρολοίμωξη.

*Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού*

Όχι συχνές: γενετήσια ορμή μειωμένη, σεξουαλική ανικανότητα.

*Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης*

Συχνές: εξασθένηση, κόπωση, θωρακικό άλγος.

Όχι συχνές: οίδημα προσώπου, πυρετός.

*Παρακλινικές εξετάσεις*

Συχνές: υπερκαλιαιμία, ήπια μείωση του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης.

Όχι συχνές: ήπια αύξηση στα επίπεδα ουρίας και κρεατινίνης του ορού.

Πολύ σπάνιες: αύξηση στα ηπατικά ένζυμα και τη χολερυθρίνη.

## Υδρογλωροθειαζίδη

*Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος*

Όχι συχνές: ακοκκιοκυτταραιμία, απλαστική αναιμία, αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία, πορφύρα, θρομβοπενία.

*Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος*

Σπάνιες: αναφυλακτική αντίδραση.

*Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης*

Όχι συχνές: ανορεξία, υπεργλυκαιμία, υπερουριχαιμία, υποκαλιαιμία, υπονατρία.

*Ψυχιατρικές διαταραχές*

Όχι συχνές: αϋπνία.

*Διαταραχές του νευρικού συστήματος*

Συχνές: κεφαλαλγία.

*Οφθαλμικές διαταραχές*

Όχι συχνές: παροδικές ανεπάρκειες της όρασης, ξανθοψία.

*Αγγειακές διαταραχές*

Όχι συχνές: νεκρωτική αγγειίτιδα (αγγειίτιδα, δερματική αγγειίτιδα).

*Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου*

Όχι συχνές: αναπνευστικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένης πνευμονίτιδας και πνευμονικού οιδήματος.

*Διαταραχές του γαστρεντερικού*

Όχι συχνές: σιελαδενίτιδα, σπασμοί, ερεθισμός του στομάχου, ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα.

*Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων*

Όχι συχνές: ίκτερος (ενδοηπατική χολόσταση), παγκρεατίτιδα.

*Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού*

Όχι συχνές: φωτοευαισθησία, κνίδωση, τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

*Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού*

Όχι συχνές: μυϊκές κράμπες.

*Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών*

Όχι συχνές: γλυκοζουρία, νεφρίτιδα διάμεση, νεφρική δυσλειτουργία, νεφρική ανεπάρκεια.

*Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης*

Όχι συχνές: πυρετός, ζάλη.

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με το Hypozar Forte. Δεν υπάρχει ιδιαίτερη διαδικασία για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με το Hypozar Forte. Η θεραπεία είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η θεραπεία με το Hypozar Forte πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής να παρακολουθείται στενά. Στα προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνεται η πρόκληση έμετου αν η λήψη του φαρμάκου είναι πρόσφατη, και αποκατάσταση της αφυδάτωσης, των ηλεκτρολυτικών διαταραχών, του ηπατικού κώματος και της υπότασης μέσω των καθιερωμένων διαδικασιών.

#### Λοσαρτάνη

Είναι διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία στον άνθρωπο. Η πιο πιθανή εκδήλωση υπερδοσολογίας θα ήταν η υπόταση και η ταχυκαρδία. Θα μπορούσε να προκύψει βραδυκαρδία από παρασυμπαθητική (πνευμονογαστρική) διέγερση. Αν προκύψει συμπτωματική υπόταση, πρέπει να δοθεί υποστηρικτική θεραπεία. Ούτε η λοσαρτάνη ούτε ο ενεργός μεταβολίτης μπορούν να απομακρυνθούν με αιμοδιύλιση.

#### Υδροχλωροθειαζίδη

Τα πιο συχνά σημεία και συμπτώματα που παρατηρούνται είναι εκείνα που προκαλούνται από μείωση των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωρραιμία, υπονατρίαμια) και θα μπορούσε να προκύψει αφυδάτωση από υπερβολική διούρηση. Αν έχει χορηγηθεί και δακτυλίτιδα, η υποκαλιαιμία μπορεί να επιτείνει τις καρδιακές αρρυθμίες.

Ο βαθμός στον οποίο η υδροχλωροθειαζίδη απομακρύνεται με αιμοδιύλιση δεν έχει αποδειχθεί.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II και διουρητικά, κωδικός ATC: C09DA01

#### Λοσαρτάνη-Υδροχλωροθειαζίδη

Τα συστατικά του Hypozar Forte έχει αποδειχθεί ότι έχουν προσθετική επίδραση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης, ελαττώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι οποιοδήποτε από τα συστατικά μόνο του. Αυτή η επίδραση θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα των συμπληρωματικών δράσεων και των δύο συστατικών. Ακόμη, ως αποτέλεσμα της διουρητικής δράσης της, η χλωροθειαζίδη αυξάνει τη δράση της ρενίνης στο πλάσμα, αυξάνει την έκκριση της αλδοστερόνης, μειώνει το κάλιο του ορού, και αυξάνει τα επίπεδα της αγγειοτενσίνης II. Η χορήγηση λοσαρτάνης αναστέλλει όλες τις φυσιολογικά σχετικές δράσεις της αγγειοτενσίνης II και μέσω της αναστολής της αλδοστερόνης θα μπορούσε να εξασθενίσει την απώλεια του καλίου που συνδέεται με τα διουρητικά.

Η λοσαρτάνη έχει αποδειχτεί ότι έχει ήπια και παροδική ουρικοζουρική δράση. Η υδροχλωροθειαζίδη έχει αποδειχτεί ότι προκαλεί μέτριες αυξήσεις στο ουρικό οξύ. Ο συνδυασμός λοσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης έχει την τάση να εξασθενεί την προκαλούμενη από διουρητικά υπερουριχαιμία.

Η αντιϋπερτασική δράση του Hypozar Forte διατηρείται για περίοδο 24 ωρών. Σε κλινικές μελέτες διάρκειας τουλάχιστον ενός έτους, η αντιϋπερτασική δράση διατηρήθηκε με τη συνεχιζόμενη θεραπεία.

Παρά τη σημαντική μείωση στην αρτηριακή πίεση, η χορήγηση του Hypozar Forte δεν είχε καμιά κλινικά σημαντική επίδραση στην καρδιακή συχνότητα. Σε κλινικές δοκιμές, μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με λοσαρτάνη 50 mg/υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg, η διαστολική αρτηριακή πίεση, σε καθιστή θέση, μειώθηκε κατά μέσο όρο μέχρι 13,2 mm Hg.

Το Hypozar Forte είναι αποτελεσματικό στη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε άρρενες και θήλεις, μαύρους και μη μαύρους και σε νεότερους (<65 έτη) και μεγαλύτερους (≥65 έτη) ασθενείς και είναι αποτελεσματικό σε όλους τους βαθμούς της υπέρτασης.

### Λοσαρτάνη

Η λοσαρτάνη είναι ένας συνθετικά παραγόμενος ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (τύπου AT<sub>1</sub>) που λαμβάνεται από το στόμα. Η αγγειοτενσίνη II, ένα ισχυρό αγγειοσυσταλτικό, είναι η κύρια δραστική ορμόνη του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας της παθοφυσιολογίας της υπέρτασης. Η αγγειοτενσίνη II δεσμεύεται στον υποδοχέα AT<sub>1</sub> που βρίσκεται σε πολλούς ιστούς (π.χ. λείος αγγειακός μυς, επινεφρίδια, νεφροί και καρδιά) και ενεργοποιεί αρκετές σημαντικές βιολογικές δράσεις, συμπεριλαμβανομένης της αγγειοσυστολής και της απελευθέρωσης αλδοστερόνης. Η αγγειοτενσίνη II διεγείρει επίσης τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων.

Η λοσαρτάνη αναστέλλει επιλεκτικά τον υποδοχέα AT<sub>1</sub>. *In vitro* και *in vivo*, η λοσαρτάνη και ο φαρμακολογικά ενεργός μεταβολίτης της, καρβοξυλικού οξέος E-3174 αναστέλλει όλες τις φυσιολογικές σχετικές δράσεις της αγγειοτενσίνης II, ανεξάρτητα από την πηγή ή την οδό της σύνθεσής της.

Η λοσαρτάνη δεν έχει δράση ανταγωνιστή ούτε και αναστέλλει άλλους ορμονικούς υποδοχείς ή διαύλους ιόντων σημαντικούς στην καρδιαγγειακή ρύθμιση. Επιπλέον, η λοσαρτάνη δεν αναστέλλει την ACE (κινινάση II), το ένζυμο που αποικοδομεί τη βραδυκινίνη. Κατά συνέπεια, δεν υπάρχει επομένως αύξηση στις ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από τη βραδυκινίνη.

Κατά τη διάρκεια της χορήγησης της λοσαρτάνης, η κατάργηση της αρνητικής ανατροφοδότησης της αγγειοτενσίνης II στην απέκκριση της ρενίνης οδηγεί σε αυξημένη δράση της ρενίνης του πλάσματος (PRA). Η αύξηση στην PRA οδηγεί σε μια αύξηση της αγγειοτενσίνης II στο πλάσμα. Παρά τις αυξήσεις αυτές, η αντιϋπερτασική δράση και η καταστολή της συγκέντρωσης της αλδοστερόνης στο πλάσμα διατηρούνται, υποδηλώνοντας αποτελεσματικό αποκλεισμό των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II. Μετά τη διακοπή της λοσαρτάνης, οι τιμές της PRA και της αγγειοτενσίνης II επιστρέφουν εντός 3 ημερών στις αρχικές τιμές.

Τόσο η λοσαρτάνη όσο και ο κύριος ενεργός μεταβολίτης της έχουν πολύ μεγαλύτερη συγγένεια για τον υποδοχέα AT<sub>1</sub> από ότι για τον υποδοχέα AT<sub>2</sub>. Ο ενεργός μεταβολίτης είναι 10 έως 40 φορές πιο δραστικός από τη λοσαρτάνη στη σχέση βάρος προς βάρος.

Σε μια μελέτη ειδικά σχεδιασμένη για την εκτίμηση της επίπτωσης του βήχα σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με λοσαρτάνη σε σύγκριση με ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με αναστολείς της ΜΕΑ (ACE), η επίπτωση του βήχα που αναφέρθηκε από ασθενείς που ελάμβαναν λοσαρτάνη ή υδροχλωροθειαζίδη ήταν παρόμοια και κατά πολύ μικρότερη από ότι σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με έναν αναστολέα της ACE. Επιπλέον, σε μια συνολική ανάλυση 16 διπλά τυφλών κλινικών δοκιμών σε 4131 ασθενείς, η επίπτωση αυθόρμητα αναφερόμενου βήχα σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με λοσαρτάνη ήταν παρόμοια (3,1%) με εκείνη ασθενών που υποβάλλονταν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (2,6%) ή υδροχλωροθειαζίδη (4,1%), ενώ η επίπτωση με τους αναστολείς της ACE ήταν 8,8%.

Σε μη διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με πρωτεϊνουρία, η χορήγηση καλιούχου λοσαρτάνης μειώνει σημαντικά την πρωτεϊνουρία, την κλασματική απέκκριση της λευκοματίνης και της IgG. Η λοσαρτάνη διατηρεί τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης και μειώνει το κλάσμα διήθησης. Γενικά, η λοσαρτάνη προκαλεί μια μείωση στο ουρικό οξύ του ορού (συνήθως <0,4 mg/dl) που ήταν επίμονο στη χρόνια θεραπεία.

Η λοσαρτάνη δεν έχει καμία επίδραση στα αυτόνομα αντανακλαστικά ούτε και παρατεινόμενη επίδραση στη νορεπινεφρίνη του πλάσματος.

Σε ασθενείς με ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας, δόσεις λοσαρτάνης 25 mg και 50 mg προκάλεσαν θετικά αιμοδυναμικά και νευροορμονικά αποτελέσματα που χαρακτηρίζονταν από μια αύξηση στον καρδιακό δείκτη και μειώσεις στην πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών, στη συστηματική αγγειακή αντίσταση, στη μέση συστηματική αρτηριακή πίεση και στην καρδιακή συχνότητα και μια μείωση στα κυκλοφορούντα επίπεδα αλδοστερόνης και νορεπινεφρίνης αντίστοιχα.

Η εμφάνιση υπότασης σ' αυτούς τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ήταν δοσοεξαρτώμενη.

#### Μελέτες υπέρτασης

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, χορήγηση λοσαρτάνης άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ιδιοπαθή υπέρταση προκάλεσε στατιστικά σημαντικές μειώσεις στη συστολική και στη διαστολική αρτηριακή πίεση. Μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης σε σύγκριση με τις μετρήσεις 5 – 6 ώρες μετά τη χορήγηση έδειξαν μείωση της αρτηριακής πίεσης για όλο το 24ωρο. Ο φυσικός ημερήσιος ρυθμός διατηρήθηκε. Η μείωση της αρτηριακής πίεσης στο τέλος του χρονικού διαστήματος της δοσολογίας ήταν 70 – 80 % του αποτελέσματος που παρατηρήθηκε 5-6 ώρες μετά τη δόση.

Η διακοπή της λοσαρτάνης σε υπερτασικούς ασθενείς δεν είχε ως αποτέλεσμα απότομη αύξηση στην αρτηριακή πίεση (rebound). Παρά την αξιοσημείωτη μείωση στην αρτηριακή πίεση, η λοσαρτάνη δεν είχε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην καρδιακή συχνότητα.

Η λοσαρτάνη είναι εξίσου αποτελεσματική σε άρρενες και θήλειες, και σε νεότερους (κάτω από την ηλικία των 65 ετών) και μεγαλύτερους υπερτασικούς ασθενείς.

#### Μελέτη LIFE

Η μελέτη παρέμβασης της λοσαρτάνης με τελικό σημείο τη μείωση της υπέρτασης (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension ή LIFE) ήταν μια τυχαιοποιημένη, τριπλά τυφλή, δραστικά ελεγχόμενη μελέτη σε 9193 υπερτασικούς ασθενείς ηλικίας 55 έως 80 ετών με τεκμηριωμένη μέσω ΗΚΓ υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λαμβάνουν μία φορά την ημέρα λοσαρτάνη 50 mg ή μία φορά την ημέρα ατενολόλη 50 mg. Αν δεν επιτυγχάνονταν η επιδιωκόμενη αρτηριακή πίεση (<140/90

mmHg), προσετίθετο πρώτα υδροχλωροθειαζίδη (12,5 mg) και, αν ήταν απαραίτητο, η δόση της λοσαρτάνης ή της ατενολόλης αυξανόταν τότε στα 100 mg μία φορά την ημέρα. Άλλα αντιυπερτασικά, με εξαίρεση τους αναστολείς ACE, τους ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II ή τους β-αναστολείς προστίθετο, αν ήταν απαραίτητο, για να επιτευχθεί η επιδιωκόμενη αρτηριακή πίεση.

Το μέσο διάστημα παρακολούθησης ήταν 4,8 έτη.

Το πρωταρχικό τελικό σημείο ήταν ο συνδυασμός καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας, όπως μετρήθηκε από μια μείωση στη συνδυασμένη επίπτωση καρδιαγγειακού θανάτου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η αρτηριακή πίεση ελαττώθηκε σημαντικά σε παρόμοια επίπεδα και στις δύο ομάδες. Η θεραπεία με λοσαρτάνη είχε ως αποτέλεσμα μείωση του κινδύνου κατά 13,0% ( $p=0,021$ , 95 % διάστημα εμπιστοσύνης 0,77-0,98) σε σύγκριση με την ατενολόλη για ασθενείς που έφταναν στο πρωταρχικό σύνθετο τελικό σημείο. Αυτό αποδόθηκε κυρίως σε μια μείωση στην επίπτωση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Η θεραπεία με λοσαρτάνη μείωσε τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 25% σε σύγκριση με την ατενολόλη ( $p=0,001$  95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,63-0,89). Τα ποσοστά καρδιαγγειακού θανάτου και εμφράγματος του μυοκαρδίου δεν ήταν σημαντικά διαφορετικά ανάμεσα στις ομάδες θεραπείας.

### Υδροχλωροθειαζίδη

Η υδροχλωροθειαζίδη είναι ένα διουρητικό θειαζίδης. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης των διουρητικών θειαζίδης δεν είναι πλήρως γνωστός. Οι θειαζίδες επηρεάζουν τους μηχανισμούς των νεφρικών σωληναρίων ως προς την επαναπορρόφηση ηλεκτρολυτών, αυξάνοντας άμεσα την απέκκριση νατρίου και χλωριδίων σε περίπου ισοδύναμες ποσότητες. Η διουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνει τον όγκο του πλάσματος, αυξάνει τη δράση της ρενίνης του πλάσματος και αυξάνει την απέκκριση αλδοστερόνης, με επακόλουθες αυξήσεις στην απώλεια καλίου και διττανθρακικών από τα ούρα και μείωση στο κάλιο του ορού. Ο δεσμός ρενίνης-αλδοστερόνης διαμεσολαβείται από την αγγειοτενσίνη II και, επομένως, η ταυτόχρονη χορήγηση ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II έχει την τάση να αντιστρέφει την απώλεια καλίου που συνδέεται με διουρητικά θειαζίδης.

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η διούρηση αρχίζει εντός 2 ωρών, φτάνει στο ανώτατο σημείο της σε 4 ώρες περίπου και διαρκεί περίπου 6 έως 12 ώρες, ενώ το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα παραμένει για διάστημα έως 24 ωρών.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

#### *Λοσαρτάνη*

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η λοσαρτάνη απορροφάται καλά και υφίσταται μεταβολισμό πρώτης διόδου, σχηματίζοντας έναν ενεργό μεταβολίτη του καρβοξυλικού οξέος και άλλους μη ενεργούς μεταβολίτες. Η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα των δισκίων λοσαρτάνης είναι περίπου 33%. Οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις της λοσαρτάνης και του ενεργού μεταβολίτη της επιτυγχάνονται σε 1 ώρα και σε 3-4 ώρες, αντίστοιχα. Δεν υπήρξε κλινικά σημαντική επίδραση στο προφίλ συγκέντρωσης της λοσαρτάνης στο πλάσμα όταν το φάρμακο χορηγήθηκε με ένα τυποποιημένο γεύμα.

### Κατανομή



### *Λοσαρτάνη*

Τόσο η λοσαρτάνη όσο και ο ενεργός μεταβολίτης της δεσμεύονται κατά  $\geq 99\%$  στις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως τη λευκοματίνη. Ο όγκος κατανομής της λοσαρτάνης είναι 34 λίτρα. Μελέτες σε αρουραίους υποδηλώνουν ότι η λοσαρτάνη διαπερνά ελάχιστα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, ίσως και καθόλου.

### *Υδροχλωροθειαζίδη*

Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα αλλά όχι το αιματοεγκεφαλικό φραγμό και απεκκρίνεται στο γάλα κατά το θηλασμό.

## Βιομετασχηματισμός

### *Λοσαρτάνη*

Περίπου 14% της ενδοφλεβίως ή από του στόματος χορηγούμενης δόσης λοσαρτάνης μετασχηματίζεται στον ενεργό μεταβολίτη της. Μετά την από του στόματος ή την ενδοφλέβια χορήγηση καλιούχου λοσαρτάνης σημασμένης με  $^{14}\text{C}$ , η κυκλοφορούσα στο πλάσμα ραδιενέργεια αποδίδεται κατά κύριο λόγο στη λοσαρτάνη και τον ενεργό μεταβολίτη της. Ελάχιστος μετασχηματισμός της λοσαρτάνης στον ενεργό μεταβολίτη της παρατηρήθηκε σε ποσοστό περίπου ένα τοις εκατό των ατόμων που μελετήθηκαν.

Εκτός από τον ενεργό μεταβολίτη, σχηματίζονται και μη ενεργοί μεταβολίτες, συμπεριλαμβανομένων των δύο κυρίων μεταβολιτών που σχηματίζονται από την υδροξυλίωση της βουτυλικής πλευρικής αλυσίδας και ενός δευτερεύοντα μεταβολίτη, ενός N-2 τετραζόλιο-γλυκουρινιδίου.

### Απέκκριση

#### *Λοσαρτάνη*

Η κάθαρση της λοσαρτάνης και του ενεργού μεταβολίτη της από το πλάσμα είναι περίπου 600 ml/min και 50 ml/min, αντίστοιχα. Η νεφρική κάθαρση της λοσαρτάνης και του ενεργού μεταβολίτη της είναι περίπου 74 ml/min και 26 ml/min, αντίστοιχα. Όταν η λοσαρτάνη χορηγείται από το στόμα, περίπου 4% της δόσης απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα και περίπου 6% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα ως ενεργός μεταβολίτης. Η φαρμακοκινητική της λοσαρτάνης και του ενεργού της μεταβολίτη είναι γραμμικού τύπου με από του στόματος χορηγούμενες δόσεις καλιούχου λοσαρτάνης μέχρι 200 mg.

Μετά την από του στόματος χορήγηση, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της λοσαρτάνης και του ενεργού μεταβολίτη της μειώνονται πολυεκθετικά με τελική ημίσεια ζωή περίπου 2 ωρών και 6-9 ωρών, αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια δοσολογίας 100 mg άπαξ ημερησίως, ούτε η λοσαρτάνη ούτε ο ενεργός μεταβολίτης της συσσωρεύονται σε σημαντικό βαθμό στο πλάσμα.

Η απέκκριση τόσο από τις χοληφόρους όσο και από το ουροποιητικό συμβάλλουν στην αποβολή της λοσαρτάνης και των μεταβολιτών της.

Μετά από μία από του στόματος δόση λοσαρτάνης σημασμένης με  $^{14}\text{C}$  στον άνθρωπο, περίπου το 35% της ραδιενέργειας ανακτάται στα ούρα και το 58% στα κόπρανα.

### *Υδροχλωροθειαζίδη*

Η υδροχλωροθειαζίδη δε μεταβολίζεται αλλά αποβάλλεται ταχέως από τον νεφρό. Όταν τα επίπεδα του πλάσματος παρακολουθήθηκαν για διάστημα τουλάχιστον 24 ωρών, η ημίσεια ζωή στο πλάσμα παρατηρήθηκε ότι κυμαινόταν μεταξύ 5,6 και 14,8 ωρών. Τουλάχιστον 61 τοις εκατό της από του στόματος χορηγούμενης δόσης αποβάλλεται αναλλοίωτη εντός 24 ωρών.

## Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

### *Λοσαρτάνη-Υδροχλωροθειαζίδη*

Οι συγκεντρώσεις της λοσαρτάνης και του ενεργού μεταβολίτη της στο πλάσμα και η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης σε ηλικιωμένους υπερτασικούς δεν είναι σημαντικά διαφορετικές από εκείνες σε νεαρούς υπερτασικούς.

### *Λοσαρτάνη*

Μετά την από του στόματος χορήγηση σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια κίρρωση αλκοολική του ήπατος, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της λοσαρτάνης και του ενεργού μεταβολίτη της ήταν, αντίστοιχα, 5 φορές και 1.7 φορές μεγαλύτερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε νεαρούς άρρενες εθελοντές.

Ούτε η λοσαρτάνη ούτε ο ενεργός μεταβολίτης απομακρύνονται με αιμοδιύλιση.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Το προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες γενικής φαρμακολογίας, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Το ενδεχόμενο τοξικότητας του συνδυασμού λοσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης αξιολογήθηκε με μελέτες χρόνιας τοξικότητας διάρκειας έως έξι μηνών σε αρουραίους και σκύλους μετά την από του στόματος χορήγηση, και οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν στις μελέτες αυτές με το συνδυασμό προκλήθηκαν κυρίως από το συστατικό της λοσαρτάνης. Η χορήγηση του συνδυασμού λοσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης προκάλεσε μια μείωση στις παραμέτρους των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης), αύξηση της ουρίας-N στον ορό, μείωση του βάρους της καρδιάς (χωρίς ιστολογική συσχέτιση) και γαστρεντερικές αλλαγές (βλάβες του βλεννογόνου υμένα, έλκη, διαβρώσεις, αιμορραγίες). Δεν υπήρξαν στοιχεία τερατογένεσης σε αρουραίους ή κουνέλια που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το συνδυασμό λοσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης. Η τοξικότητα των εμβryών αρουραίων, όπως φάνηκε από μια ελαφρά αύξηση σε υπεράριθμα πλευρά στην γενιά F<sub>1</sub>, παρατηρήθηκε όταν τα θηλυκά υποβλήθηκαν σε θεραπεία πριν από την κύηση και καθ' όλη τη διάρκειά της. Όπως παρατηρήθηκε σε μελέτες μόνο με τη λοσαρτάνη, οι ανεπιθύμητες ενέργειες στα έμβρυα και στα νεογνά, συμπεριλαμβανομένης και της νεφρικής τοξικότητας και του θανάτου του εμβryού, συνέβησαν όταν ο θηλυκός αρουραίος που εγκυμονούσε υποβλήθηκε σε θεραπεία με συνδυασμό λοσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης κατά τη διάρκεια του τελευταίου διαστήματος της κύησης και/ή της γαλουχίας.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### *Πυρήνας δισκίου:*

Άμυλο αραβοσίτου προζελατινοποιημένο

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Λακτόζη, μονοϋδρική

Μαγνήσιο στεατικό

#### *Επικάλυψη:*

Υπρομελλόζη

Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000

Κίτρινο κινολίνης (E104)

Τάλκης

Τιτανίου διοξειδίου (E171)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

50 mg/12,5 mg: 5 χρόνια.

100 mg/25 mg: 4 χρόνια.

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Φυλάσσετε στην αρχική κυψέλη (blister) για να προστατεύεται από την υγρασία.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

*Συσκευασίες που εγκρίθηκαν κατά την αμοιβαία διαδικασία*

Blister PVC/PVDC//αλουμινίου, κουτί

Μεγέθη συσκευασίας: 10, 28, 50, 56 και 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

*Συσκευασίες που θα κυκλοφορήσουν στην ελληνική αγορά*

Blister PVC/PVDC//αλουμινίου, κουτί

Μεγέθη συσκευασίας: 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης < και άλλος χειρισμός >**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

NEXUS MEDICALS A.E.

Λεωφ. Μαρκοπούλου-Σουνίου

190 03 Μαρόπουλο - Αττικής

Τηλ: +30 229 90 41 350

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

<{HH/MM/EEEE}><{HH μήνας EEEE}>

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

| <{MM/EEEE}>