

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Losartan Hydrochlorotiazyd Krka, 50 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane  
Losartan Hydrochlorotiazyd Krka, 100 mg + 25 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

50 mg + 12,5 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg losartanu potasowego (*Losartanum kalicum*), co odpowiada 45,76 mg losartanu oraz 12,5 mg hydrochlorotiazyd (*Hydrochlorothiazidum*).

100 mg + 25 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg losartanu potasowego (*Losartanum kalicum*), co odpowiada 91,52 mg losartanu oraz 25 mg hydrochlorotiazyd (*Hydrochlorothiazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

	50 mg + 12,5 mg	100 mg + 25 mg
Laktoza (mg/tabletkę)	59,98 mg	119,95 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

50 mg + 12,5 mg: Żółte, owalne, umiarkowanie dwuwypukłe tabletki powlekane, z linią podziału na jednej stronie; tabletki o wymiarach 6 mm x 12 mm (kształt owalny) i o grubości 3,8 - 4,7 mm. Linia podziału na tabletki ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

100 mg + 25 mg: Żółte, owalne, lekko dwuwypukłe tabletki powlekane; tabletki o wymiarach 8 mm x 15 mm (kształt owalny) i o grubości 5,1 – 6,1 mm.

### 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Losartan Hydrochlorotiazyd Krka jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania losartanu lub hydrochlorotiazyd w monoterapii.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

##### Nadciśnienie tętnicze

Losartanu z hydrochlorotiazydem (HCTZ) nie należy stosować jako leczenia początkowego, lecz u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas leczenia samym losartanem potasowym lub samym hydrochlorotiazydem.

Zalecane jest stopniowe zwiększanie dawki pojedynczych składników (losartanu i hydrochlorotiazyd).

W razie istnienia wskazań klinicznych, u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na leczenie skojarzone ustalonymi dawkami.

Zwykle dawką podtrzymującą jest jedna tabletka produktu leczniczego Losartan Hydrochlorotiazyd Krka, 50 mg +12,5 mg (losartan 50 mg + hydrochlorotiazyd 12,5 mg) raz na dobę. U pacjentów, u których nie uzyskano dostatecznej odpowiedzi na leczenie produktem Losartan Hydrochlorotiazyd Krka, 50 mg +12,5 mg, dawkę można zwiększyć do jednej tabletki leku Losartan Hydrochlorotiazyd Krka, 100 mg +25 mg (losartan 100 mg+hydrochlorotiazyd 25 mg) raz na dobę. Dawką maksymalną jest jedna tabletka leku Losartan Hydrochlorotiazyd Krka, 100 mg +25 mg raz na dobę.

Zazwyczaj działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu trzech do czterech tygodni od rozpoczęcia leczenia.

*Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów poddawanych hemodializie*  
Nie ma konieczności modyfikacji dawki początkowej u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min). Stosowanie losartanu z hydrochlorotiazylem nie jest zalecane u pacjentów poddawanych hemodializie. Nie należy też stosować tego produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

*Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej*  
Przed zastosowaniem produktu leczniczego Losartan Hydrochlorotiazyd Krka należy wyrównać niedobór płynów i (lub) sodu.

*Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby*  
Produkt leczniczy Losartan Hydrochlorotiazyd Krka jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

*Pacjenci w podeszłym wieku*  
Zazwyczaj nie ma konieczności modyfikacji dawki u osób w podeszłym wieku

*Stosowanie u dzieci i młodzieży (< 18 lat)*  
Brak doświadczeń dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci i młodzieży (<18 lat), dlatego nie należy stosować produktu leczniczego Losartan Hydrochlorotiazyd Krka w tej grupie wiekowej.

#### Sposób podania

Losartan Hydrochlorotiazyd Krka może być stosowane w połączeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Tabletki należy połykać popijając szklanką wody.

Produkt leczniczy Losartan Hydrochlorotiazyd Krka można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancje czynne, pochodne sulfonamidów (jak hydrochlorotiazyd), lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Oporna na leczenie hipokaliemia lub hiperkalcemia
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby; zastój żółci oraz obturacja dróg żółciowych
- Oporna na leczenie hiponatremia
- Objawowa hiperurykemia/dna moczanowa
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min)

- Bezmocz
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Losartan Hydrochlorotiazyd Krka z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej,  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

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

##### Losartan

###### *Obrzęk naczynioruchowy*

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

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

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

###### *Zaburzenia równowagi elektrolitowej*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ze współistniejącą cukrzycą lub bez cukrzycy, często występują zaburzenia równowagi elektrolitowej, które wymagają wyrównania. Dlatego też stężenie potasu jak również wartości klirensu kreatyniny w osoczu należy ściśle kontrolować. Szczególnie uważnie należy obserwować pacjentów z niewydolnością serca oraz klirensem kreatyniny od 30 do 50 ml/min.

Jednoczesne stosowanie losartanu/hydrochlorotiazyd i leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu oraz zamienników soli kuchennej zawierających potas, lub innych produktów, które mogą zwiększyć stężenie potasu w surowicy krwi (np. produktów zawierających trimetoprim) nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

###### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

###### *Zaburzenia czynności nerek*

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

###### *Stan po przeszczepieniu nerki*

Brak doświadczeń u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki.

### *Pierwotny hiperaldosteronizm*

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe, działające przez hamowanie aktywności układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Losartan Hydrochlorotiazyd Krka w tej grupie pacjentów.

### *Choroba niedokrwienna serca i choroba naczyń mózgu*

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

### *Niewydolność serca*

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

### *Zwężenie zastawki aortalnej, dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa z zwężeniem drogi odpływu*

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

### *Obrzęk naczynioruchowy jelit*

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, w tym losartanem, notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie losartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

### *Rasa*

Podobnie jak w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, losartan i inne leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny zdecydowanie mniej skutecznie zmniejszają ciśnienie tętnicze krwi u osób rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania niskiej aktywności reninowej osocza w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

### *Ciąża*

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami receptora angiotensyny II (ang. AIIRA) w okresie ciąży. O ile kontynuacja leczenia AIIRA nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę leki te należy zmienić na inne leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku rozpoznania ciąży, należy natychmiast przerwać stosowanie AIIRA i jeżeli jest to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

### *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)*

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin Receptor Blockers*, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.”

### Hydrochlorotiazyd

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

Podobnie jak w przypadku stosowania wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, u niektórych pacjentów może wystąpić objawowe niedociśnienie. Pacjentów należy obserwować pod kątem wystąpienia klinicznych objawów zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej, jak zmniejszenie objętości krwi krążącej, hiponatremia, zasadowica hipochloremiczna, hipomagnezemia lub hipokaliemia, które mogą wystąpić przy współistniejącej bieguncie lub wymiotach. U tych pacjentów należy odpowiednio często przeprowadzać kontrolę stężenia elektrolitów w surowicy krwi. U pacjentów z obrzękami, podczas upalnej pogody może wystąpić hiponatremia z rozcieńczenia.

### *Wpływ na metabolizm i układ wewnętrzwydzielniczy*

Stosowanie tiazydów może powodować pogorszenie tolerancji glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciw cukrzycowych, w tym insuliny (patrz punkt 4.5). Podczas leczenia tiazydami może ujawnić się cukrzyca utajona.

Tiazidy mogą powodować zmniejszenie wydalania wapnia z moczem oraz przejściowy i niewielki wzrost stężenia wapnia w surowicy. Znaczna hiperkalcemia może być objawem utajonej nadczynności przytarczyc. Przed przeprowadzaniem badań czynności przytarczyc, należy zaprzestać stosowania leków tiazydowych.

Stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może powodować wzrost stężenia cholesterolu i trójglicerydów.

U niektórych pacjentów leczenie tiazydami może spowodować hiperurykemię i (lub) napady dny moczanowej. Ponieważ losartan powoduje zmniejszenie stężenia kwasu moczowego we krwi, zastosowany w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem zmniejsza wywołaną nim hiperurykemię.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Leki z grupy tiazydów należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, ponieważ mogą powodować wewnątrzwątrobowy zastój żółci oraz z uwagi na możliwość spowodowania śpiączki wątrobowej na skutek nawet niewielkich zmian równowagi wodno-elektrolitowej.

Produkt leczniczy Losartan Hydrochlorotiazyd Krka jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

### *Inne*

U pacjentów otrzymujących leki tiazydowe mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, zarówno w przypadku obecności jak i braku reakcji uczuleniowych lub astmy oskrzelowej w wywiadzie. Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych zgłaszano przypadki zaostrzenia lub wystąpienia układowego tocznia rumieniowatego.

### *Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry*

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. *non-melanoma skin cancer*) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. *basal cell carcinoma*) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. *squamous cell carcinoma*)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażenia się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

#### *Ostra toksyczność na układ oddechowy*

Po przyjęciu hydrochlorotiazydu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. *acute respiratory distress syndrome*). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić produkt leczniczy Losartan Hydrochlorotiazyd Krka i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

#### *Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta*

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta przesączenia. Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oczu, które zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia terapii lekiem. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączenia może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Leczenie w pierwszej kolejności polega na jak najszybszym odstawieniu hydrochlorotiazydu. W przypadku, gdy nie udaje się opanować ciśnienia wewnątrzgałkowego, należy rozważyć niezwłoczne podjęcie leczenia chirurgicznego lub zachowawczego. Do czynników ryzyka rozwoju ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączenia może należeć uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego (patrz punkt 6.1).

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### Losartan

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

Podobnie jak w przypadku innych leków, które blokują angiotensynę II lub efekty jej działania, jednoczesne przyjmowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, triamteren, amilorid), suplementów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas, lub innych leków mogących zwiększać stężenie potasu w surowicy krwi (np. produktów zawierających trimetoprim) może powodować zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi. Nie zaleca się takiego leczenia skojarzonego.

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

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (tj. selektywnych inhibitorów COX-2, kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwzapalnych) oraz nieselektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II lub leków moczopędnych i niesteroidowych leków przeciwzapalnych może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym możliwość ciężkiej niewydolności nerek oraz zwiększać stężenie potasu w surowicy krwi, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi wcześniej łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Takie skojarzenia należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni, a czynność nerek ściśle kontrolowana po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz w regularnych odstępach czasu w trakcie leczenia.

U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek leczonych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, w tym selektywnymi inhibitorami cyklooksigenazy-2, jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II może powodować dalsze pogorszenie czynności nerek.

To działanie niepożądane jest zazwyczaj odwracalne.

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).”

Inne substancje powodujące niedociśnienie, takie jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpyschotyczne, baklofen, amifostyna: jednoczesne stosowanie z tymi lekami, których głównym działaniem lub działaniem niepożądanym jest zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, może zwiększyć ryzyko niedociśnienia.

Sok grejpfrutowy zawiera składniki, które hamują enzymy CYP450 i mogą zmniejszać stężenie aktywnego metabolitu losartanu oraz jego działanie terapeutyczne. Należy unikać picia soku z grejpfruta podczas przyjmowania tabletek zawierających HCTZ i losartan.

#### Hydrochlorotiazyd

Wymienione poniżej leki mogą oddziaływać z podanymi jednocześnie tiazydowymi lekami moczopędnymi:

*Alkohol, barbiturany, leki narkotyczne lub przeciwdepresyjne*  
Może dojść do nasilenia niedociśnienia ortostatycznego.

#### *Leki przeciwcukrzycowe (doustne i insulina)*

Leczenie tiazydami może wpływać na tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych. Metforminę należy stosować ostrożnie, z uwagi na ryzyko kwasicy mleczanowej związanej z możliwością czynnościowej niewydolności nerek spowodowanej hydrochlorotiazylem.

*Inne leki przeciwnadciśnieniowe*  
Działanie addycyjny.

#### *Żywiec jonowymienne: kolestyramina i kolestypol*

Obecność żywiec anionowymiennych utrudnia wchłanianie hydrochlorotiazylem. Pojedyncze dawki kolestyrminy lub kolestypolu wiążą hydrochlorotiazyl i zmniejszają jego wchłanianie w przewodzie pokarmowym do odpowiednio 85 i 43%.

#### *Kortykosteroidy, ACTH*

Nasilenie niedoboru elektrolitów, szczególnie niedoboru potasu we krwi (hipokaliemia).

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

Możliwa osłabiona reakcja na aminy presyjne, jednakże nie w stopniu, który wykluczałby ich stosowanie.

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

Możliwe zwiększenie reakcji na leki zwiotczające mięśnie.

#### *Lit*

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

#### *Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej (probenecyd, sulfinpyrazon i allopuryinol)*

Ponieważ hydrochlorotiazyl może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi może być konieczna modyfikacja dawki leków urykozurycznych. Może być konieczne zwiększenie dawki

probenecydu lub sulfinpyrazonu. Jednoczesne stosowanie z tiazydowymi lekami moczopędnymi może zwiększyć częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

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

Zwiększenie dostępności biologicznej tiazydowych leków moczopędnych poprzez zmniejszenie motoryki przewodu pokarmowego oraz szybkości opróżniania żołądka.

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

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie przez nerki leków cytotoksycznych oraz nasilać ich działanie hamujące czynność szpiku.

#### *Salicylany*

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

#### *Metyldopa*

Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej występujące przy jednoczesnym stosowaniu hydrochlorotiazynu i metyldopy.

#### *Cyklosporyna*

Jednoczesne stosowanie z cyklosporyną może zwiększyć ryzyko hiperurykემii oraz wystąpienia dny moczanowej.

#### *Glikozydy naparstnicy*

Powodowany przez tiazydowe leki moczopędne niedobór potasu lub magnezu we krwi, może sprzyjać wystąpieniu arytmii wywołanych przez glikozydy naparstnicy.

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

Zalecane jest okresowe kontrolowanie stężenia potasu w surowicy krwi oraz badanie EKG, w przypadku stosowania losartanu/hydrochlorotiazynu z lekami, na które wpływają zaburzenia równowagi potasu w surowicy krwi (np. glikozydami naparstnicy i lekami przeciwartmicznymi) oraz z następującymi lekami (w tym niektórymi lekami przeciwartmicznymi) powodującymi arytmie typu *torsades de pointes* (wielokształtny częstoskurcz komorowy), przy niedoborze potasu we krwi, gdyż sprzyja on wystąpieniu tego typu częstoskurczu:

- leki przeciwartmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dizopyramid),
- leki przeciwartmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid),
- niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna, chlorpromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpiryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol),
- inne (np. beprydyl, cyzapryd, difemanyl, erytromycyna *iv.*, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, terfenadyna, winkamina *iv.*).

#### *Sole wapnia*

Tiazydowe leki moczopędne mogą powodować zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi z powodu jego zmniejszonego wydalania. W przypadku konieczności stosowania suplementów wapnia, należy kontrolować stężenie wapnia w surowicy krwi oraz odpowiednio dostosować dawkowanie wapnia.

#### *Interakcje w zakresie badań diagnostycznych*

Tiazydowe leki moczopędne mogą wpływać na wyniki badań czynności przytarczyc, ze względu na ich wpływ na metabolizm wapnia (patrz punkt 4.4).

#### *Karbamazepina*

Ryzyko objawowej hiponatremii. Konieczna jest kliniczna i biologiczna kontrola.

#### *Środki kontrastujące zawierające jod*



W przypadku odwodnienia spowodowanego stosowaniem leków moczopędnych, istnieje zwiększone ryzyko ciężkiej niewydolności nerek, zwłaszcza w przypadku dużych dawek środków zawierających jod. Przed podaniem związku zawierającego jod, pacjenta należy nawodnić.

*Amfoterycyna B (pozajelitowo), kortykosteroidy, ACTH lub pobudzające perystaltykę jelit leki przeczyszczające lub glicyryzyna (zawarta w lukrecji)*

Hydrochlorotiazyd może nasilać zaburzenia elektrolitowe, zwłaszcza niedobór potasu we krwi.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### **Ciąża**

*Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRA)*

Stosowanie AIIRAs nie jest zalecane podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4).  
Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3. i 4.4).

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka działania teratogennego po narażeniu na działanie inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Pomimo braku kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka w odniesieniu do antagonistów receptora angiotensyny II (ang. AIIRAs), podobne ryzyko może być związane z tą grupą leków. Z wyjątkiem sytuacji, w których kontynuacja leczenia AIIRAs jest uznana za niezbędną, u pacjentek planujących ciążę leki te należy zmienić na inne leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie produktem leczniczym AIIRA należy niezwłocznie przerwać i jeżeli to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że stosowanie AIIRA podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży jest czynnikiem uszkadzającym płód ludzki (zaburzenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz toksycznym dla noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

W przypadku narażenia na AIIRA począwszy od drugiego trymestru ciąży, zalecane jest przeprowadzenie kontrolnego badania ultrasonograficznego nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały produkt leczniczy AIIRA, należy uważnie obserwować, czy nie występuje u nich niedociśnienie tętnicze (patrz punkty 4.3 i 4.4).

*Hydrochlorotiazyd*

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazylu w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Badania na zwierzętach nie są wystarczające.

Hydrochlorotiazyl przenika przez łożysko. W oparciu o farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazylu, stosowanie go w drugim i trzecim trymestrze może niekorzystnie wpływać na perfuzję płodowo-łożyskową oraz może powodować u płodu i noworodka żółtaczkę, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazylu nie należy stosować w obrzękach ciążowych, nadciśnieniu ciążowym lub stanie przedrzucawkowym ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza i hipoperfuzję łożyska, przy braku korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazylu nie należy stosować w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym u kobiet ciężarnych, z wyjątkiem rzadkich sytuacji, gdy nie można zastosować żadnego innego leku.

##### **Karmienie piersią**

### *Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRA)*

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Losartan Hydrochlorotiazyd Krka podczas karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie i wskazana jest zmiana leczenia na alternatywne o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków lub wcześniaków.

### *Hydrochlorotiazyd*

Hydrochlorotiazyd jest wydzielany w niewielkich ilościach do mleka kobiet karmiących piersią. Tiazidy w dużych dawkach powodują zwiększoną diurezę, przez co mogą hamować wydzielanie mleka. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Losartan Hydrochlorotiazyd Krka podczas karmienia piersią. Jeżeli produkt leczniczy Losartan Hydrochlorotiazyd Krka jest stosowany w czasie karmienia piersią, należy stosować jego najmniejszą możliwą dawkę.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Losartan Hydrochlorotiazyd Krka na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Jednakże, podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, należy pamiętać o możliwości wystąpienia zawrotów głowy lub senności, zwłaszcza na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki.

## **4.8 Działania niepożądane**

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

Bardzo często:  $\geq 1/10$

Często:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$

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

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

Bardzo rzadko:  $< 1/10\ 000$

Nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

W badaniach klinicznych dotyczących skojarzonego leczenia losartanem potasowym i hydrochlorotiazylem, nie stwierdzono występowania specyficznych dla tego skojarzenia działań niepożądanych. Występowały jedynie takie działania niepożądane, jakie opisywano wcześniej w odniesieniu do samego losartanu potasowego i (lub) hydrochlorotiazylu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących leczenia pierwotnego nadciśnienia tętniczego, zawroty głowy były jedynym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem leku, występującym z częstością większą niż w grupie placebo, u 1% lub większego odsetka pacjentów leczonych losartanem i hydrochlorotiazylem.

Poza tymi działaniami, po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano dalsze, następujące działania niepożądane:

<b>Klasyfikacja układowo - narządowa</b>	<b>Działania niepożądane</b>	<b>Częstość</b>
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	zapalenie wątroby	rzadko
<i>Badania diagnostyczne</i>	hiperkaliemia, zwiększenie aktywności ALT	rzadko

Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu jednej z substancji czynnych i mogące być potencjalnymi działaniami niepożądanymi po zastosowaniu produktu leczniczego Losartan Hydrochlorotiazyd Krka są następujące:

Losartan

<b>Klasyfikacja układowo - narządowa</b>	<b>Działania niepożądane</b>	<b>Częstość</b>
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	niedokrwistość, plamica Henocha-Schönleina, wylewy krwawe, hemoliza	niezbyt często
	małopłytkowość	nieznana
<i>Zaburzenia serca</i>	niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, ból za mostkiem, dławica piersiowa, blok AV stopnia II, incydenty naczyniowo-mózgowe, zawał mięśnia sercowego, kołatanie serca, arytmie (migotanie przedsionków, bradykardia zatokowa, częstoskurcz, częstoskurcz komorowy, migotanie komór)	niezbyt często
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szумы uszne	niezbyt często
<i>Zaburzenia oka</i>	niewyraźne widzenie, pieczenie/kłucie oczu, zapalenie spojówek, zmniejszenie ostrości widzenia	niezbyt często
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	ból brzucha, nudności, biegunka, niestrawność	często
	zaparcie, ból zębów, suchość w jamie ustnej, wzdęcia, nieżyt żołądka, wymioty	niezbyt często
	obrzęk naczynioruchowy jelit	rzadko
	zapalenie trzustki	nieznana
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	osłabienie, zmęczenie, ból w klatce piersiowej	często
	obrzęk twarzy, gorączka	niezbyt często
	objawy grypopodobne, złe samopoczucie	nieznana
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	zaburzenia czynności wątroby	nieznane
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	nadwrażliwość: reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni powodujący niedrożność dróg oddechowych i / lub obrzęk twarzy, ust, gardła i / lub języka, u niektórych z tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy odnotowano w przeszłości w wyniku przyjmowania innych leków, w tym inhibitorów ACE	rzadko
<i>Zaburzenia metabolizmu i</i>	jadłowstręt, dna moczanowa	niezbyt często

<i>odżywiania</i>		
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	kurcze mięśni, ból pleców, ból nóg, ból mięśni	często
	ból ramion, ból bioder, obrzęk stawów, ból kolan, ból mięśniowo-stawowy, ból barku, sztywność, ból stawów, zapalenie stawów, fibromialgia, osłabienie mięśni	niezbyt często
	rabdomioliza	nieznana
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	ból głowy, zawroty głowy	często
	nerwowość, parestezje, neuropatia obwodowa, drżenie, migrena, omdlenie	niezbyt często
	zaburzenia smaku	nieznana
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	bezsensowność	często
	niepokój, zaburzenia lękowe, zespół lęku napadowego, splątanie, depresja, niezwykle sny, zaburzenia snu, senność, zaburzenia pamięci	niezbyt często
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek	często
	oddawanie moczu w nocy, częste oddawanie moczu, zakażenie dróg moczowych	niezbyt często
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	zmniejszenie libido, impotencja	niezbyt często
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	kaszel, zakażenie górnych dróg oddechowych, przekrwienie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok, zaburzenia zatok	często
	dolegliwości ze strony gardła, zapalenie gardła, zapalenie krtani, duszność, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa, zapalenie błony śluzowej nosa, przekrwienie dróg oddechowych	niezbyt często
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	łysienie, zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, uderzenia gorąca, nadwrażliwość na światło, świąd, wysypka, pokrzywka, potliwość	niezbyt często
<i>Zaburzenia naczyń</i>	zapalenie naczyń	niezbyt często
	niedociśnienie ortostatyczne zależne od dawki	nieznana
<i>Badania diagnostyczne</i>	hiperkaliemia, niewielkie zmniejszenie hematokrytu i stężenia hemoglobiny	często
	nieznaczne zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi	niezbyt często
	zwiększenie aktywności	bardzo rzadko

	enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny	
	hiponatremia	nieznana

### Hydrochlorotiazyd

<b>Klasyfikacja układowo - narządowa</b>	<b>Działania niepożądane</b>	<b>Częstość</b>
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i>	nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry) <sup>1</sup>	nieznana
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, płamica, małopłytkowość	niezbyt często
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	reakcje anafilaktyczne	rzadko
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	jadłowstręt, hiperglikemia, hiperurykemia, hipokaliemia, hiponatremia	niezbyt często
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	bezsensowność	niezbyt często
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	ból głowy	często
<i>Zaburzenia oka</i>	przemijające niewyraźne widzenie, widzenie na żółto	niezbyt często
	ostra krótkowzroczność	nieznana
	ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania	nieznana
	nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką	nieznana
<i>Zaburzenia naczyń</i>	martwicze zapalenie naczyń (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry)	niezbyt często
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	zaburzenia oddechowe, w tym zapalenie płuc oraz obrzęk płuc	niezbyt często
	zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)	bardzo rzadko
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	zapalenie ślinianki, kurcze i podrażnienie żołądka, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia	niezbyt często
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	żółtaczką (cholestazą wewnątrzwątrobową), zapalenie trzustki	niezbyt często
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	nadwrażliwość na światło, pokrzywka, toksyczna nekroliza naskórka	niezbyt często
	toczeń rumieniowaty skórny	nieznana
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	kurcze mięśni	niezbyt często
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	cukromocz, śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek	niezbyt często

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, zawroty głowy	niezbyt często
---	-------------------------	----------------

<sup>1</sup>Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **4.9 Przedawkowanie**

Brak specyficznych danych dotyczących leczenia przedawkowania produktu leczniczego Losartan Hydrochlorotiazyd Krka. Leczenie ma charakter objawowy i podtrzymujący. Należy odstawić produkt leczniczy Losartan Hydrochlorotiazyd Krka i starannie obserwować pacjenta. Sugerowane środki zaradcze obejmują wywołanie wymiotów, jeśli przedawkowanie nastąpiło niedawno oraz odpowiednie nawodnienie, wyrównanie zaburzeń równowagi elektrolitowej, leczenie śpiączki wątrobowej i niedociśnienia ustalonymi metodami postępowania.

#### Losartan

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. Najbardziej prawdopodobnymi objawami przedawkowania są obniżenie ciśnienia krwi i tachykardia; z powodu pobudzenia układu przywspółczulnego (nerwu błędnego) może wystąpić bradykardia. W razie wystąpienia objawowego niedociśnienia należy zastosować leczenie podtrzymujące.

Losartanu ani jego aktywnego metabolitu nie można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy.

#### Hydrochlorotiazyd

Najczęściej występują objawy wywołane utratą elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia, hiponatremia) oraz odwodnieniem, spowodowanym nadmiernym działaniem moczopędnym. Jeśli jednocześnie podawane są preparaty naporstnicy, hipokaliemia może nasilać zaburzenia rytmu serca.

Nie ustalono, w jakim stopniu hydrochlorotiazyd można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści receptora angiotensyny II oraz leki moczopędne;  
Kod ATC: C09DA01

#### Losartan-Hydrochlorotiazyd

Wykazano, że substancje czynne produktu leczniczego Losartan Hydrochlorotiazyd Krka działają addycyjnie i zmniejszają ciśnienie tętnicze krwi w większym stopniu niż każda z tych substancji osobno. Uważa się, że takie działanie jest wynikiem uzupełniającego się działania obu substancji. Ponadto w wyniku działania moczopędnego, hydrochlorotiazyd zwiększa aktywność reninową osocza, zwiększa wydzielanie aldosteronu, zmniejsza stężenie potasu w surowicy oraz zwiększa stężenie angiotensyny II. Podanie losartanu hamuje fizjologiczne działania angiotensyny II, a poprzez

hamowanie wydzielania aldosteronu może zmniejszać utratę potasu związaną ze stosowaniem leku moczopędnego.

Wykazano, że losartan ma łagodne i przemijające działanie urykozuryczne, natomiast hydrochlorotiazyd powoduje niewielkie zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy. Leczenie skojarzone losartanem i hydrochlorotiazylem zmniejsza hiperurykemię spowodowaną przez lek moczopędny.

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego Losartan Hydrochlorotiazyd Krka utrzymuje się przez 24 godziny. W badaniach klinicznych trwających co najmniej rok, działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymywało się podczas długotrwałej terapii. Pomimo znacznego zmniejszenia ciśnienia krwi, podawanie produktu leczniczego Losartan Hydrochlorotiazyd Krka nie wywierało istotnego klinicznie wpływu na częstość akcji serca. W badaniach klinicznych po 12 tygodniach stosowania 50 mg losartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu, zmniejszenie rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej wynosiło średnio do 13,2 mmHg.

Produkt leczniczy Losartan Hydrochlorotiazyd Krka skutecznie zmniejsza ciśnienie krwi u mężczyzn i kobiet, osób rasy czarnej i innych ras oraz u pacjentów młodszych (<65 lat) i w wieku podeszłym (≥65 lat), a także jest skuteczny w leczeniu wszystkich stopni nadciśnienia.

### Losartan

Losartan jest syntetycznym, stosowanym doustnie antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT<sub>1</sub>). Angiotensyna II, substancja o silnym działaniu zwężającym naczynia krwionośne, jest głównym aktywnym hormonem układu renina-angiotensyna oraz ważnym czynnikiem biorącym udział w patofizjologii nadciśnienia tętniczego. Angiotensyna II wiąże się z receptorem AT<sub>1</sub> występującym w wielu tkankach (np. mięśniach gładkich naczyń, nadnerczach, nerkach i sercu) i wywołuje szereg istotnych działań biologicznych, w tym zwężanie naczyń i uwalnianie aldosteronu. Angiotensyna II pobudza także proliferację komórek mięśni gładkich.

Losartan selektywnie blokuje receptor AT<sub>1</sub>. Zarówno losartan, jak i jego farmakologicznie czynny metabolit, kwas karboksylowy (E-3174), blokują *in vitro* oraz *in vivo* wszystkie istotne fizjologiczne działania angiotensyny II, niezależnie od pochodzenia lub drogi jej syntezy.

Losartan nie pobudza ani nie blokuje receptorów innych hormonów lub kanałów jonowych, które są istotne w procesach regulacji czynności układu krążenia. Ponadto losartan nie hamuje aktywności ACE (kininaza II), enzymu, który powoduje rozkład bradykininy. Dzięki temu nie nasilają się działania niepożądane związane z aktywnością bradykininy.

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

Zarówno losartan jak i jego główny czynny metabolit, wykazują znacznie większe powinowactwo do receptora AT<sub>1</sub>, niż do receptora AT<sub>2</sub>. Czynny metabolit jest 10 do 40 razy bardziej aktywny niż losartan, przy porównaniu takiej samej masy obu substancji.

W badaniu zaprojektowanym w celu określenia częstości występowania kaszlu u pacjentów leczonych losartanem w porównaniu do pacjentów leczonych inhibitorami ACE, częstość występowania kaszlu zgłaszanego przez pacjentów leczonych losartanem lub hydrochlorotiazylem była podobna i znacząco mniejsza, niż w grupie pacjentów leczonych inhibitorem ACE. Ponadto w łącznej analizie 16 badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą, z udziałem 4131 pacjentów, częstość spontanicznego zgłaszania kaszlu w grupie pacjentów leczonych losartanem była podobna (3,1%), jak w grupie pacjentów

leczonych placebo (2,6%) i w grupie przyjmującej hydrochlorotiazyd (4,1%), podczas gdy w grupie pacjentów leczonych inhibitorem ACE wynosiła 8,8%.

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

Losartan nie wpływa na czynność autonomicznego układu nerwowego i stężenie noradrenaliny w osoczu krwi.

U pacjentów z niewydolnością lewokomorową serca losartan podawany w dawce 25 mg lub 50 mg powodował korzystne działania hemodynamiczne i neurohormonalne, charakteryzujące się zwiększeniem wskaźnika sercowego, zmniejszeniem ciśnienia zaklinowania tętnicy płucnej, zmniejszeniem układowego oporu naczyniowego, średniego ciśnienia tętniczego krwi i częstości akcji serca oraz zmniejszeniem stężenia aldosteronu i noradrenaliny we krwi.

U pacjentów z niewydolnością serca wystąpienie niedociśnienia zależy od dawki leku.

#### Badania dotyczące nadciśnienia tętniczego

W kontrolowanych badaniach klinicznych podanie losartanu raz na dobę pacjentom z łagodnym lub umiarkowanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym powodowało statystycznie znamienne zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi. Porównanie ciśnienia tętniczego mierzonego 24 godziny po podaniu leku z ciśnieniem mierzonym od 5 do 6 godzin po jego przyjęciu wykazało, że zmniejszenie ciśnienia tętniczego utrzymuje się przez 24 godziny; naturalny rytm dobowy był zachowany. Zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi pod koniec przerwy między dawkami stanowiło około 70 do 80% działania stwierdzanego po 5 do 6 godzinach od przyjęcia dawki.

Odstawienie losartanu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nie powodowało nagłego zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi (brak efektu „z odbicia”). Pomimo znaczącego obniżenia ciśnienia krwi, podawanie losartanu nie miało istotnego klinicznie wpływu na częstość akcji serca.

Losartan jest równie skuteczny w leczeniu nadciśnienia tętniczego u mężczyzn jak i u kobiet oraz u pacjentów młodszych (w wieku poniżej 65 lat) i w wieku podeszłym.

#### Badanie LIFE

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

Średni okres obserwacji wynosił 4,8 roku.

Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy obejmował zachorowalność i śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych, oceniane jako zmniejszenie łącznej częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru mózgu i zawału mięśnia sercowego. Ciśnienie tętnicze krwi zmniejszyło się znacząco do podobnych wartości w obu grupach. Leczenie losartanem doprowadziło do 13% zmniejszenia ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego ( $p=0,021$ , 95% przedział ufności 0,77-0,98) w porównaniu z atenololem. Było to głównie wynikiem



zmniejszenia częstości występowania udaru mózgu. Leczenie losartanem zmniejszało ryzyko udaru mózgu o 25% w porównaniu z atenololem ( $p=0,001$ , 95% przedział ufności 0,63-0,89). Częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawału mięśnia sercowego w leczonych grupach nie różniły się znacząco.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nefropathy in Diabetes*) badały jednocześnie zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkalemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.

Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.”

### Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd jest tiazydowym lekiem moczopędnym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego tiazydowych leków moczopędnych nie jest całkowicie poznany. Tiazydy wpływają na mechanizm wchłaniania zwrotnego elektrolitów w kanalikach nerkowych bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków, w przybliżeniu w równych ilościach. Moczopędne działanie hydrochlorotiazydu zmniejsza objętość osocza, zwiększa aktywność reniny w osoczu oraz zwiększa wydzielanie aldosteronu, w wyniku, czego dochodzi do zwiększenia wydalania potasu i dwuwęglanów w moczu oraz zmniejszenia stężenia potasu w surowicy krwi. Angiotensyna II stanowi ogniwo pośredniczące układu renina-aldosteron, toteż jednocześnie stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II zmniejsza utratę potasu związaną z moczopędnym działaniem diuretyków tiazydowych.

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

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 1 724 622 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka  $\geq 50 000$  mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu

wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek (~100 000 mg) (patrz również punkt 4.4).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

#### *Losartan*

Po podaniu doustnym losartan jest dobrze wchłaniany i po pierwszym przejściu przez wątrobę tworzy aktywny metabolit - kwas karboksylowy oraz inne, nieaktywne metabolity. Ogólnoustrojowa biodostępność losartanu podawanego w tabletkach wynosi około 33%. Średnie stężenia maksymalne losartanu i jego czynnego metabolitu występują odpowiednio po 1 godzinie i po 3 do 4 godzin. Nie występowały istotne klinicznie zmiany w profilu stężenia losartanu w osoczu, gdy podawany był ze standardowym posiłkiem.

### Dystrybucja

#### *Losartan*

Zarówno losartan, jak i jego czynny metabolit są w  $\geq 99\%$  związane z białkami osocza, głównie z albuminami. Całkowita objętość dystrybucji losartanu wynosi 34 litry. Badania na szczurach wykazały, że losartan przejawia jedynie nieznaczną, jeśli w ogóle, zdolność do przenikania bariery krew-mózg.

#### *Hydrochlorotiazyd*

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

### Metabolizm

#### *Losartan*

Około 14% dawki losartanu podanej dożylnie lub doustnie jest przekształcane w aktywny metabolit. Po doustnym lub dożylnym podaniu losartanu potasowego znakowanego węglem  $^{14}\text{C}$ , aktywność promieniotwórcza w osoczu była związana głównie z losartanem i jego czynnym metabolitem. U około jednego procenta badanych stwierdzono znikome przekształcenie losartanu w aktywny metabolit.

Oprócz aktywnego metabolitu powstają metabolity nieaktywne, w tym dwa główne, powstające w wyniku hydroksylacji bocznego łańcucha butylowego oraz jeden o mniejszym znaczeniu, N-2 tetrazologlukuronid.

### Wydalenie

#### *Losartan*

Klirens osoczowy losartanu i jego aktywnego metabolitu wynosi odpowiednio około 600 ml/min i 50 ml/min. Klirens nerkowy losartanu i jego aktywnego metabolitu wynosi odpowiednio 74 ml/min i 26 ml/min. Po podaniu doustnym losartanu, około 4% dawki jest wydalone w moczu w postaci niezmięnionej, a około 6% dawki jest wydalone w moczu w postaci aktywnego metabolitu. Farmakokinetyka losartanu i jego aktywnego metabolitu ma przebieg liniowy w zakresie dawki aż do 200 mg losartanu potasowego podawanego doustnie.

Po podaniu doustnym stężenia losartanu i jego aktywnego metabolitu w osoczu zmniejszają się wielowykładniczo, a ich końcowe okresy półtrwania wynoszą odpowiednio około 2 godziny i 6-9 godzin. Podczas podawania raz na dobę dawki do 100 mg nie stwierdza się istotnej kumulacji w osoczu ani losartanu, ani jego aktywnego metabolitu.

Losartan i jego metabolity są wydalane z żółcią jak również z moczem. Po doustnym podaniu losartanu znakowanego węglem  $^{14}\text{C}$ , około 35% aktywności promieniotwórczej wykrywa się w moczu, natomiast 58% w kale.

#### *Hydrochlorotiazyd*

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

#### Charakterystyka farmakokinetyczna leku w różnych grupach pacjentów

##### *Losartan-hydrochlorotiazyd*

Stężenie losartanu i jego aktywnego metabolitu oraz wchłanianie hydrochlorotiazylu u osób w podeszłym wieku z nadciśnieniem nie różnią się w sposób istotny od odpowiednich wartości u młodszych osób z nadciśnieniem tętniczym.

##### *Losartan*

Po podaniu doustnym losartanu pacjentom z łagodną do umiarkowanej poalkoholową marskością wątroby, stężenia losartanu i jego aktywnego metabolitu w osoczu były odpowiednio 5 i 1,7 razy większe, niż u młodych ochotników płci męskiej.

W badaniach farmakokinetycznych z udziałem zdrowych pochodzenia japońskiego i nie-japońskiego wykazały, że AUC losartanu jest taki sama w obu grupach. Jednak AUC kwasu karboksylowego metabolitu (E-3174) wydaje się być różny w obu grupach, o około 1,5-krotnie większej ekspozycji w japońskich niż u osób nie-japońskich. Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane.

Losartanu ani jego aktywnego metabolitu nie można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy.

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

Dane niekliniczne pochodzące z ogólnych badań farmakologicznych oraz badań genotoksyczności nie wykazały szczególnego ryzyka dla ludzi. Potencjał toksyczności skojarzenia losartan/hydrochlorotiazylu oceniano w badaniach toksyczności przewlekłej przez okres do sześciu miesięcy u szczurów i psów po podaniu doustnym. Zmiany obserwowane w tych badaniach były głównie wywoływane przez losartan. Podawanie skojarzenia losartan/hydrochlorotiazylu powodowało zmniejszenie wartości parametrów krwinek czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu), zwiększenie stężenia azotu mocznikowego w surowicy krwi oraz sporadycznie zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, zmniejszenie masy serca (bez zmian histologicznych) i zmiany w przewodzie pokarmowym (uszkodzenie błony śluzowej, owrzodzenie, nadżerki, krwawienia). Nie stwierdzono dowodów teratogennego działania u szczurów lub królików leczonych skojarzeniem losartan/hydrochlorotiazylu. Toksyczność u płodów szczurzych polegająca na nieznacznym zwiększeniu nadliczbowych żeber w pokoleniu  $F_1$  obserwowana była, gdy samice otrzymywały lek przed ciążą oraz przez cały okres ciąży. Podobnie jak w badaniach z samym losartanem, gdy połączenie losartan/hydrochlorotiazylu podawano ciężarnym samicom szczura w końcowym okresie ciąży i w czasie laktacji, stwierdzono niekorzystny wpływ na płód i potomstwo, w tym toksyczne działanie na nerki i zgony płodów.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

## **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

### *Rdzeń tabletki:*

Skrobia żelowana, kukurydziana  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Laktoza jednowodna  
Magnezu stearynian

### *Otoczka tabletki:*

Hypromeloza  
Makrogol 4000  
Żółcień chinolinowa (E 104)  
Talk  
Tytanu dwutlenek (E 171)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

5 lat

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister PVC/PVDC//Aluminium, w pudełku tekturowym.  
Wielkość opakowań: 10, 28, 30, 50, 60, 56, 90 lub 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego**

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

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

50 mg + 12,5 mg: Pozwolenie nr 17593  
100 mg + 25 mg: Pozwolenie nr 17594

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.12.2010 r

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.01.2015 r.

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

27.06.2025