

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

HYZAAR Forte, 100 mg + 25 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 100 mg losartanu potasowego oraz 25 mg hydrochlorotiazydu (HCTZ).

Każda tabletkę zawiera 126,26 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki)

Jasnożółte, owalne tabletki powlekane oznaczone 747 po jednej stronie i gładkie po drugiej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Hyzaar Forte wskazany jest w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas leczenia tylko losartanem lub tylko hydrochlorotiazydem.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### Nadciśnienie tętnicze

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

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

W odpowiednich klinicznie przypadkach można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na ustalone leczenie skojarzone u pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane.

Hyzaar Forte stosuje się u pacjentów, u których nie wystąpiło odpowiednie działanie po zastosowaniu produktu leczniczego zawierającego 50 mg losartanu potasowego i 12,5 mg hydrochlorotiazydu (Hyzaar) raz na dobę. Dawką maksymalną jest jedna tabletkę produktu leczniczego Hyzaar Forte (100 mg losartanu potasowego i 25 mg hydrochlorotiazydu) raz na dobę. Na ogół działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu trzech do czterech tygodni od rozpoczęcia leczenia.

##### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów hemodializowanych

Dostosowanie początkowego dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (tj. klirensiem kreatyniny 30-50 ml/min) nie jest konieczne. Tabletki zawierające losartan

i hydrochlorotiazyd nie są zalecane do stosowania u pacjentów hemodializowanych. Produktu leczniczego Hyzaar Forte nie wolno stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (tj. klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

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

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

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

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

#### Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

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

#### *Dzieci i młodzież*

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

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

#### Sposób podawania

Hyzaar Forte można stosować jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Tabletki leku Hyzaar Forte należy połykać w całości popijając szklanką wody.

Hyzaar Forte można przyjmować niezależnie od posiłków.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na losartan, substancje będące pochodnymi sulfonamidu (jak hydrochlorotiazyd) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Oporny na leczenie niedobór potasu we krwi lub nadmiar wapnia we krwi;
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby; zastój żółci oraz zaburzenia zatykające drogi żółciowe;
- Oporny na leczenie niedobór sodu we krwi;
- Objawowe nadmierne stężenie kwasu moczowego we krwi/dna;
- 2. i 3. trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6);
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (tj. klirens kreatyniny <30 ml/min);
- Bezmocz;
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Hyzaar z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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 być pod ścisłą obserwacją (patrz punkt 4.8).

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

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

### *Zaburzenia równowagi elektrolitowej*

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

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania losartanu/hydrochlorotiazydu i leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, substytutów soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów, które mogą zwiększyć stężenie potasu w surowicy krwi (np. produktów zawierających trimetoprim) (patrz punkt 4.5).

### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

### *Zaburzenia czynności nerek*

W następstwie zahamowania aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron obserwowano zaburzenia czynności nerek z niewydolnością nerek włącznie (szczególnie u pacjentów, u których czynność nerek zależy od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, takich jak osoby z ciężką niewydolnością serca lub wcześniej występującymi zaburzeniami czynności nerek).

Podobnie jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron obserwowano również zwiększenie stężenia mocznika w krwi oraz kreatyniny w surowicy krwi u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy doprowadzającej krew do jedynej nerki; te zmiany czynności nerek mogą ustępować po odstawieniu leku. Losartan należy stosować ostrożnie u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy doprowadzającej krew do jedynej nerki.

### *Przeszczep nerki*

Brak jest doświadczeń u pacjentów po niedawno przebytych przeszczepie nerki.

### *Pierwotny hiperaldosteronizm*

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

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

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

### *Niewydolność serca*

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

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

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

### *Różnice etniczne*

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

### *Ciąża*

Nie należy rozpoczynać stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRAs) podczas ciąży. U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zmienić terapię na alternatywne metody leczenia przeciwnadciśnieniowego, dla których ustalony jest profil bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży, chyba że dalsze leczenie antagonistą receptora angiotensyny II uważane jest za niezbędne. W przypadku rozpoznania ciąży, należy natychmiast przerwać stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II oraz, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

### *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)*

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA) 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 innych leków przeciwnadciśnieniowych, u niektórych pacjentów może wystąpić objawowe niedociśnienie. Pacjentów należy obserwować w celu kontroli czy nie wystąpiły kliniczne objawy zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej, np. zmniejszenie objętości krwi krążącej, niedobór sodu we krwi, zasadowica z małym stężeniem chlorków we krwi, niedobór magnezu we krwi lub niedobór potasu we krwi, które mogą wystąpić przy współistniejącej bieguncie lub wymiotach. U tych pacjentów należy przeprowadzać okresową kontrolę stężenia elektrolitów w surowicy krwi z zachowaniem odpowiednich przerw. U pacjentów z obrzękiem, w przypadku upalnej pogody może wystąpić niedobór sodu we krwi związany z rozcieńczeniem płynów.

#### *Wpływ na metabolizm i układ wydzielania wewnętrznego*

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

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

Zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów może być związane ze stosowaniem leków moczopędnych z grupy tiazydów.

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

### *Zaburzenia oka*

Nadmierne nagromadzenie się płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta.

Produkty lecznicze zawierające sulfonamidy lub pochodne sulfonamidów mogą powodować reakcje idiosynkratyczne, wywołujące nadmierne nagromadzenie się płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzrocznością oraz ostrą jaskrą zamkniętego kąta. Do objawów należą ostry początek zmniejszenia ostrości widzenia lub ból oka i zwykle pojawiają się w ciągu kilku godzin do kilku tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Głównym sposobem leczenia jest możliwie jak najszybsze zaprzestanie stosowania leku. Jeżeli występują zaburzenia ciśnienia wewnątrzgałkowego, należy rozważyć niezwłoczne podanie leków lub leczenie chirurgiczne. Występujące w przeszłości reakcje alergiczne na sulfonamidy lub penicylinę mogą stanowić czynniki ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamkniętego kąta.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

Hyzaar Forte jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

### *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 koleczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd. W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające hydrochlorotiazidu.

Pacjentów przyjmujących hydrochlorotiazyd 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 narażania 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 hydrochlorotiazidu (patrz również punkt 4.8).

### *Inne*

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

### *Substancja pomocnicza*

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

### Losartan

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

Podobnie jak w przypadku innych leków, które blokują angiotensynę II lub jej działanie, jednoczesne przyjmowanie leków oszczędzających potas (np. spironolaktonu, triamterenu, amiloridu), suplementów potasu, substytutów soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów, które mogą zwiększyć 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 prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi wcześniej łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Takie połączenie należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u osób w wieku podeszłym. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni oraz należy rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu terapii skojarzonej oraz okresowo w dalszym czasie.

U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, leczonych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, w tym selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2, jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II może powodować dalsze pogorszenie czynności nerek. Działania te są na ogół odwracalne.

Dane badania kliniczne 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, które jako główne działanie lub jako działanie niepożądane powodują zmniejszenie ciśnienia krwi, może zwiększyć ryzyko wystąpienia 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 lekami moczopędnymi z grupy tiazydów:

*Alkohol, barbiturany, leki narkotyczne lub przeciwdepresyjne*  
Może wystąpić nasilenie niedociśnienia ortostatycznego.

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

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

#### *Inne leki przeciwnadciśnieniowe*

Nasilenie działania.

#### *Kolestyramina i żywice kolestypolowe*

Obecność żywic anionowymiennych utrudnia wchłanianie hydrochlorotiazydu. Pojedyncze dawki kolestyraminy lub żywic kolestypolowych wiążą hydrochlorotiazyd i zmniejszają jego wchłanianie w przewodzie pokarmowym odpowiednio do 85 i 43 procent.

#### *Kortykosteroidy, ACTH*

Nasilenie niedoboru elektrolitów, szczególnie niedobór potasu we krwi.

#### *Aminy zwiększające ciśnienie krwi (np. adrenalina)*

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

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

Możliwe zwiększenie reakcji na leki zwiotczające mięśnie.

#### *Lit*

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

#### *Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny (probenecyd, sulfapyrazon i allopuryinol)*

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

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

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

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

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

#### *Salicylany*

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

#### *Metyldopa*

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

#### *Cyklosporyna*

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

### *Glikozydy naporstnicy*

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

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

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

- leki przeciwartrytmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid).
- leki przeciwartrytmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid).
- niektóre leki przeciwpyszotyczne (np. tiorydazyna, chlorpromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol).
- inne (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna IV, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, terfenadyna, winkamina IV).

### *Sole wapnia*

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

### *Interakcje w zakresie badań laboratoryjnych*

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

### *Karbamazepina*

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

### *Środki kontrastujące zawierające jod*

W przypadku odwodnienia spowodowanego stosowaniem leków moczopędnych istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza w przypadku dużych dawek produktów zawierających jod.

Przed podaniem należy ponownie nawodnić pacjentów.

### *Amfoterycyna B (pozajelitowo), kortykosteroidy, ACTH, pobudzające leki przeczyszczające lub gliceryzyna (obecna w lukrecji).*

Hydrochlorotiazyd może zwiększyć zaburzenia elektrolitów, zwłaszcza niedobór potasu we krwi.

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

### Ciąża

#### *Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRAs):*

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane podczas 2. i 3. trymestru ciąży (patrz punkty 4.3. i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka wpływu teratogennego po zastosowaniu inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak kontrolowanych danych epidemiologicznych dotyczących ryzyka w odniesieniu do antagonistów receptora angiotensyny II (ang. AIIRAs), podobne ryzyko może być związane z tą grupą leków. U pacjentek planujących ciążę, należy zmienić terapię na alternatywną



metody leczenia przeciwnadciśnieniowego, dla których ustalony jest profil bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży, chyba że dalsze leczenie antagonistą receptora angiotensyny II uważane jest za niezbędne. W przypadku rozpoznania ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II oraz, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie.

Narażenie na leczenie antagonistą receptora angiotensyny II podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje u człowieka wystąpienie toksyczności dla płodu (zmniejszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz toksyczności u noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

W przypadku wystąpienia narażenia na antagonistów receptora angiotensyny II od drugiego trymestru ciąży, zalecana jest ultradźwiękowa kontrola czynności nerek oraz czaszki.

Noworodki, których matki stosowały antagonistów receptora angiotensyny II należy ściśle obserwować w celu sprawdzenia czy nie wystąpiło niedociśnienie (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### *Hydrochlorotiazyd:*

Doświadczenia ze stosowaniem hydrochlorotiazylu podczas ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, są ograniczone. Badania na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyl przenika przez łożysko. Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazylu, stosowanie tego leku w drugim i trzecim trymestrze może prowadzić do zmniejszenia perfuzji płodowo-łożyskowej oraz wywoływać zaburzenia u płodu i noworodka, takie jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej oraz trombocytopenia.

Hydrochlorotiazylu nie należy stosować w obrzękach ciążowych, nadciśnieniu ciążowym i stanie przedzucawkowym, z powodu ryzyka zmniejszenia objętości osocza oraz niedokrwienia łożyska, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Nie należy stosować hydrochlorotiazylu w samoistnym nadciśnieniu tętniczym u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadkich sytuacji, kiedy niemożliwe jest zastosowanie innego alternatywnego leczenia.

#### Karmienie Piersią

##### *Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRAs):*

Ponieważ nie ma dostępnych informacji dotyczących stosowania produktu leczniczego Hyzaar Forte podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Hyzaar Forte podczas karmienia piersią. Zaleca się podawanie innych preparatów, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

#### *Hydrochlorotiazyl:*

Hydrochlorotiazyl jest wydzielany w niewielkich ilościach do pokarmu kobiecego. Tiazylidy w dużych dawkach powodują zwiększoną diurezę, przez co mogą hamować wydzielanie mleka. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Hyzaar podczas karmienia piersią. Jeżeli produkt leczniczy Hyzaar jest stosowany podczas karmienia piersią, należy stosować najmniejszą możliwą dawkę.

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

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

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

bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

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

Poza tymi działaniami, po wprowadzeniu produktu leczniczego od obrotu zgłaszano dalsze, następujące działania niepożądane:

| Klasyfikacja układowo-narządowa      | Działania niepożądane                      | Częstość występowania |
|--------------------------------------|--|-----------------------|
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | zapalenie wątroby                          | Rzadko                |
| Badania diagnostyczne                | hiperkaliemia, zwiększenie aktywności ALAT | Rzadko                |

Działania niepożądane obserwowane dla jednego z poszczególnych składników i mogące być potencjalnymi działaniami niepożądanymi dla losartanu potasu/hydrochlorotiazydu są następujące:

#### Losartan

W badaniach klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem losartanu:

| Klasyfikacja układowo-narządowa             | Działania niepożądane   | Częstość występowania |
|---|---|-----------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego          | niedokrwistość, plamica Schönleina-Henocha, wybroczyny, hemoliza  | niezbyt często        |
|   | małopłytkowość  | nieznana              |
| Zaburzenia serca                            | niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, ból zamostkowy, dławica piersiowa, blok przedsionkowo-komorowy II stopnia, udar naczyniowy mózgu, zawał mięśnia sercowego, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca (migotanie przedsionków, bradykardia zatokowa, tachykardia, tachykardia komorowa, migotanie komór) | niezbyt często        |
| Zaburzenia ucha i błędnika                  | zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szum uszny  | niezbyt często        |
| Zaburzenia oka                              | niewyraźne widzenie, pieczenie/kłucie w oku, zapalenie spojówek, zmniejszenie ostrości widzenia   | niezbyt często        |
| Zaburzenia żołądka i jelit                  | ból brzucha, nudności, biegunka, niestrawność   | często                |
|   | zaparcie, ból zębów, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzdęcie, zapalenie żołądka, wymioty, brak możliwości wydalania kału  | niezbyt często        |
|   | zapalenie trzustki  | nieznana              |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | osłabienie, zmęczenie, ból w klatce piersiowej  | często                |
|   | obrzęk twarzy, obrzęk, gorączka   | niezbyt często        |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych        | objawy grypopodobne, złe samopoczucie   | nieznana              |
|   | zaburzenia czynności wątroby  | nieznana              |

|  |  |                |
|--|--|----------------|
| Zaburzenia układu immunologicznego                             | nadwrażliwość: reakcje anafilaktyczne; obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni powodujący niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka; u niektórych z tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy zgłaszano w przeszłości w związku z podaniem innych leków, np. inhibitorów ACE. | rzadko         |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                            | jadłowstręt, dna   | niezbyt często |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              | kurcz mięśni, ból pleców, ból kończyn dolnych, ból mięśni  | często         |
|  | ból kończyn górnych, obrzęk stawów, ból kolan, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból barku, sztywność, ból stawów, zapalenie stawów, ból biodra, fibromialgia, osłabienie mięśni   | niezbyt często |
|  | rabdomioliza   | nieznana       |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego   | często         |
|  | nerwowość, parestezja, neuropatia obwodowa, drżenie, migrena, omdlenie   | niezbyt często |
|  | zaburzenia smaku   | nieznana       |
| Zaburzenia psychiczne  | bezsensowność  | często         |
|  | niepokój, zaburzenia lękowe, zaburzenia paniczne, dezorientacja, depresja, niezwykle sny, zaburzenia snu, senność, zaburzenia pamięci  | niezbyt często |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                              | zaburzenie czynności nerek, niewydolność nerek   | często         |
|  | oddawanie moczu w nocy, częste oddawanie moczu, zakażenie dróg moczowych   | niezbyt często |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi                         | zmniejszony popęd płciowy, zaburzenia erekcji/impotencja   | niezbyt często |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | kaszel, zakażenie górnych dróg oddechowych, przekrwienie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok, zaburzenia zatok  | często         |
|  | dyskomfort w gardle, zapalenie gardła, zapalenie krtani, duszność, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa, nieżyt błony śluzowej nosa, przekrwienie dróg oddechowych  | niezbyt często |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | łyśnienie, zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, uderzenia gorąca z zaczerwienieniem, nadwrażliwość na światło, świąd, wysypka, pokrzywka, poty  | niezbyt często |
| Zaburzenia naczyniowe  | zapalenie naczyń krwionośnych  | niezbyt często |
|  | niedociśnienie ortostatyczne zależne od dawki  | nieznana       |
| Badania diagnostyczne  | hiperkaliemia, nieznaczne zmniejszenie wartości hematokrytu i stężenia hemoglobiny, hipoglikemia   | często         |
|  | nieznacznie zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy krwi  | niezbyt często |
|  | zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny.  | bardzo rzadko  |
|  | hiponatremia   | nieznana       |

### Hydrochlorotiazyd

| <b>Klasyfikacja układowo-narządowa</b> | <b>Działania niepożądane</b>   | <b>Częstość występowania</b> |
|--|--|------------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego     | agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, płamica, małopłytkowość | niezbyt często               |
| Zaburzenia układu immunologicznego     | reakcje anafilaktyczne   | rzadko                       |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania    | jadłowstręt, hiperglikemia, hiperurykemia, hipokaliemia, hiponatremia  | niezbyt często               |
| Zaburzenia psychiczne                  | bezsensowność  | niezbyt często               |
| Zaburzenia układu nerwowego            | ból głowy  | często                       |

|  |   |                |
|--|---|----------------|
| Zaburzenia oka   | przemijające niewyraźne widzenie, widzenie na żółto   | niezbyt często |
|  | nadmierne nagromadzenie się płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność, ostra jaskra zamkniętego kąta | nieznana       |
| Zaburzenia naczyniowe  | zapalenie naczyń krwionośnych powodujące martwicę (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry)                            | niezbyt często |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia       | zaburzenia oddychania, w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc   | niezbyt często |
| Zaburzenia żołądka i jelit   | zapalenie ślinianki, skurcze, podrażnienie żołądka, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie                               | niezbyt często |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                                 | żółtaczką (cholestaza wewnątrztrętowa), zapalenie trzustki  | niezbyt często |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                                 | nadwrażliwość na światło, pokrzywka, toksyczna martwica naskórka  | niezbyt często |
|  | skórna postać tocznia rumieniowatego  | nieznana       |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej                    | kurcze mięśni   | niezbyt często |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)                         | nieznana       |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                                    | cukromocz, śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek                                | niezbyt często |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                          | gorączka, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego   | niezbyt często |

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry: Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką hydrochlorotiazydu 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 Hyzaar Forte. Leczenie jest objawowe i podtrzymujące. Należy odstawić produkt leczniczy Hyzaar Forte i ściśle obserwować pacjenta. Sugerowane środki zaradcze obejmują wywołanie wymiotów jeśli przedawkowanie nastąpiło niedawno oraz poprawę odwodnienia, zaburzeń równowagi elektrolitowej, leczenie śpiączki wątrobowej i niedociśnienia przy pomocy ustalonych metod postępowania.

#### Losartan

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

Losartanu ani jego czynnych metabolitów nie można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy.

### Hydrochlorotiazyd

Najczęściej występują objawy spowodowane utratą elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia, hiponatremia) oraz odwodnieniem spowodowanym nadmiernym działaniem moczopędnym. Jeśli jednocześnie podawane są preparaty naporstnicy, hipokaliemia może powodować niemierność serca.

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i diuretyki, kod ATC: C09DA01

#### Losartan-hydrochlorotiazyd

Wykazano, że substancje czynne produktu leczniczego Hyzaar Forte działają addycyjnie i zmniejszają ciśnienie krwi w większym stopniu niż każda z tych substancji osobno. Uważa się, że takie działanie jest wynikiem uzupełniającego się działania obu substancji. Ponadto w wyniku działania moczopędnego, hydrochlorotiazyd zwiększa aktywność reninową osocza, zwiększa wydzielanie aldosteronu, zmniejsza stężenie potasu w surowicy i zwiększa stężenie angiotensyny II. Podanie losartanu hamuje fizjologiczne działania angiotensyny II, a poprzez hamowanie wydzielania aldosteronu może zmniejszać utratę potasu związaną ze stosowaniem leku moczopędnego.

Wykazano, że losartan ma łagodne i przemijające działanie zwiększające wydalanie kwasu moczowego z moczem. Stwierdzono, że hydrochlorotiazyd powoduje umiarkowane zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy; leczenie skojarzone losartanu i hydrochlorotiazylu zmniejsza hiperurykemię spowodowaną przez lek moczopędny.

Działanie przeciwnadciśnieniowe pojedynczej dawki produktu leczniczego Hyzaar Forte trwa 24 godziny. W badaniach klinicznych trwających przez co najmniej rok działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymywało się podczas ciągłego stosowania. Pomimo znacznego zmniejszenia ciśnienia krwi, podawanie produktu leczniczego Hyzaar Forte 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.

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

#### Losartan

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

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

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

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

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

W badaniu zaplanowanym w celu określenia częstości występowania kaszlu u pacjentów leczonych losartanem w porównaniu do pacjentów leczonych inhibitorami ACE, częstość występowania kaszlu zgłaszanego przez pacjentów leczonych losartanem lub hydrochlorotiazylem była podobna i była znacząco mniejsza niż w grupie pacjentów leczonych inhibitorem ACE. Ponadto w ogólnej analizie 16 badań klinicznych z podwójnie 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%) lub w grupie przyjmującej hydrochlorotiazyl (4,1%), podczas gdy w grupie pacjentów leczonych inhibitorem ACE wynosiła 8,8%.

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

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

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

#### Badania dotyczące nadciśnienia tętniczego

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

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

Losartan jest równie skuteczny u mężczyzn, jak i u kobiet oraz u pacjentów młodszych (w wieku poniżej 65 lat), jak i w podeszłym wieku z nadciśnieniem.

### Badanie LIFE

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

Średni okres obserwacji wynosił 4,8 roku.

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

### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne (ONTARGET (ang. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) badały jednoczesne 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, i (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 lekiem moczopędnym z grupy tiazydów. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego leków moczopędnych z grupy tiazydów nie jest całkowicie znany. Tiazidy wpływają na mechanizm wchłaniania zwrotnego elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków w przybliżeniu w równoważnych ilościach. Wraz z wydalaniem sodu może następować pewna utrata potasu i wodorowęglanów. Moczopędne działanie hydrochlorotiazylu zmniejsza objętość osocza, zwiększa aktywność osoczowej reniny oraz zwiększa wydzielanie aldosteronu co w konsekwencji prowadzi do zwiększenia wydalania potasu i dwuwęglanów w moczu oraz zmniejszenia stężenia potasu w surowicy krwi. W powiązaniu z układem renina-aldosteron pośredniczy angiotensyna II i dlatego jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II wpływa na odwrócenie utraty potasu związanej z moczopędnym działaniem leków z grupy tiazydów.

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

### Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry:

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką hydrochlorotiazylu 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 172 462 osoby. Duży stopień narażenia na hydrochlorotiazyl (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 hydrochlorotiazyl 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 podlega efektowi pierwszego przejścia, z utworzeniem czynnego metabolitu, kwasu karboksylowego i innych nieczynnych metabolitów. Dostępność biologiczna 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 działania w zakresie 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 słabo przenika przez barierę krew-mózg lub wcale nie przenika.



### *Hydrochlorotiazyd*

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

### Metabolizm

#### *Losartan*

Około 14% dawki losartanu podanej dożylnie lub doustnie jest przekształcane w czynny metabolit. Po doustnym lub dożylnym podaniu losartanu potasu znakowanego węglem <sup>14</sup>C, aktywność promieniotwórcza w osoczu była związana głównie z losartanem i jego czynnym metabolitem. U około jednego procenta badanych stwierdzono minimalne przekształcenie losartanu w czynny metabolit.

Oprócz czynnego metabolitu powstają metabolity nieczynne, w tym dwa główne, powstające w wyniku hydroksylacji bocznego łańcucha butylowego oraz jeden o mniejszym znaczeniu, glukuronian N-2-tetrazolowy.

### Eliminacja

#### *Losartan*

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

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

W procesie eliminacji losartanu i jego metabolitów mają znaczenie zarówno wydalanie z żółcią, jak i z moczem. Po doustnym podaniu losartanu znakowanego węglem <sup>14</sup>C około 35% aktywności promieniotwórczej wykrywa się w moczu, 58% w kale.

### *Hydrochlorotiazyd*

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

### Charakterystyka farmakokinetyczna leku w różnych grupach pacjentów

#### *Losartan-hydrochlorotiazyd*

Stężenie losartanu i jego czynnego metabolitu oraz wchłanianie hydrochlorotiazylu u osób w podeszłym wieku z nadciśnieniem nie różnił się w sposób istotny od odpowiednich parametrów u młodszych osób z nadciśnieniem.

#### *Losartan*

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

W badaniach farmakokinetycznych nie wykazano różnicy pomiędzy wartościami AUC dla losartanu w grupie zdrowych osób płci męskiej z Japonii i w grupie spoza Japonii. Wydaje się natomiast, że taka różnica istnieje w przypadku wartości AUC dla metabolitu w postaci kwasu karboksylowego

(E-3174) z wartością u mieszkańców Japonii około 1,5 razy większą od wartości u osób spoza Japonii. Znaczenie kliniczne tych wyników jest nieznane.

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

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

Dane przedkliniczne pochodzące z ogólnych badań farmakologicznych, badań genotoksyczności oraz rakotwórczości nie wykazały szczególnego ryzyka dla ludzi. Potencjał toksyczności połączenia losartan/hydrochlorotiazyd oceniano w badaniach toksyczności przewlekłej przez okres do sześciu miesięcy u szczurów i psów po podaniu doustnym a zmiany obserwowane w tych badaniach dotyczących tego połączenia były głównie wywoływane przez losartan. Podawanie połączenia losartan/hydrochlorotiazyd powodowało zmniejszenie wartości parametrów dotyczących krwinek czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu), zwiększenie stężenia azotu mocznikowego w surowicy krwi oraz sporadycznie zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, zmniejszenie masy serca (bez zmian histologicznych) i zmiany w przewodzie pokarmowym (uszkodzenie błony śluzowej, owrzodzenie, nadżerki, krwawienia).

Nie było dowodów teratogennego działania u szczurów lub królików leczonych połączeniem losartan/hydrochlorotiazyd. Toksyczność płodowa u szczurów wykazana przez nieznaczne zwiększenie nadliczbowych żeber w pokoleniu F<sub>1</sub> obserwowana była gdy samice leczone były przed zajściem w ciążę. Tak jak obserwowano w badaniach dotyczących stosowania tylko losartanu działania niepożądane dotyczące płodu i nowonarodzonych osobników w tym toksyczność nerkowa oraz śmierć płodowa wystąpiły, gdy ciężarna samica szczura leczona była połączeniem losartan/hydrochlorotiazyd w późnym okresie ciąży i (lub) laktacji.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

celuloza mikrokrystaliczna (E 460),  
laktoza jednowodna,  
skrobia żelowana, kukurydziana,  
magnezu stearynian (E 572),  
hydroksypropyloceluloza (E 463),  
hypromeloza (E 464),  
tytanu dwutlenek (E 171),  
lak aluminiowy żółcieni chinolinowej (E 104),  
wosk carnauba (E 903).

Hyzaar Forte zawiera 8,48 mg (0,216 mEq) potasu.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Blistry

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

Butelka HDPE

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą, w celu ochrony przed wilgocią.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PVC/PE/PVDC z aluminiową folią pokrywającą, w pudełkach zawierających po 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, lub 280 tabletek oraz w opakowaniach jednostkowych po 28, 56 i 98 tabletek do stosowania wewnątrzszpitalnego. Butelki HDPE po 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

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

Organon Polska Sp. z o.o.  
ul. Marszałkowska 126/134  
00-008 Warszawa

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

9705

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 stycznia 2003 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 6 czerwca 2011 r.

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

10.05.2022