

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LOZAP HCT, 50 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkowa powlekana produktu leczniczego Lozap HCT zawiera jako substancje czynne: 50 mg losartanu potasowego oraz 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletkowa zawiera 0,0005 mg czerwieni koszenilowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkowa powlekana.

Opis produktu: żółte, podłużne tabletki powlekane z linią podziału po obydwu stronach; tabletki o wymiarach około 14 × 7 mm.

Linia podziału na tabletkach nie jest przeznaczona do przełamywania tabletki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Lozap HCT jest wskazany w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u pacjentów, których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii losartanem lub hydrochlorotiazydem.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

#### Dawkowanie

##### *Nadciśnienie tętnicze*

Produktu złożonego (losartanu z hydrochlorotiazydem) nie należy stosować jako leczenia początkowego, lecz u pacjentów, których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii losartanem potasowym lub hydrochlorotiazydem. Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki pojedynczych składników (losartanu i hydrochlorotiazydu). W przypadkach uzasadnionych klinicznie można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na podawanie produktu złożonego u pacjentów, których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane. Zazwyczaj stosowna dawka podtrzymująca produktu leczniczego Lozap HCT to jedna tabletkowa raz na dobę. W przypadku pacjentów, u których nie wystąpiło odpowiednie działanie produktu leczniczego Lozap HCT, dawkę można zwiększyć do dwóch tabletek raz na dobę. Dawka maksymalna to dwie

tabletki produktu leczniczego Lozap HCT raz na dobę. Na ogół działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu trzech do czterech tygodni od rozpoczęcia leczenia.

#### *Zaburzenia czynności nerek i hemodializoterapia*

Dostosowanie początkowego dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (tj. klirens kreatyniny 30-50 ml/min) nie jest konieczne. Nie zaleca się stosowania produktu złożonego zawierającego losartan i hydrochlorotiazyd u pacjentów poddawanych hemodializoterapii. Produktu leczniczego Lozap HCT nie wolno stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (tj. klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

#### *Zmniejszona objętość krwi krążącej*

Przed zastosowaniem tabletek Lozap HCT należy skorygować zmniejszoną objętość krwi krążącej i (lub) zmniejszone stężenie sodu.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Lozap HCT jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

#### *Pacjenci w wieku podeszłym*

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

#### *Dzieci i młodzież (< 18 lat)*

Dotychczas nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Lozap HCT u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Brak dostępnych danych.

Produktu leczniczego Lozap HCT nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat.

#### Sposób podawania

Tabletki produktu leczniczego Lozap HCT należy połykać popijając szklanką wody.

Lozap HCT można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancje czynne, substancje będące pochodnymi sulfonamidu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Hipokaliemia lub hiperkalcemia oporne na leczenie;
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby; zastój żółci oraz zaburzenia związane z niedrożnością dróg żółciowych;
- Hiponatremia oporna na leczenie;
- Hiperurykemia objawowa/ 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 Lozap HCT 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*

Należy uważnie obserwować pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka) (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 produktu leczniczego Lozap HCT (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 klirensiem kreatyniny od 30 do 50 ml/ min.

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

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Na podstawie danych farmakokinetycznych, które wykazują znaczne zwiększenie stężenia losartanu w osoczu u pacjentów z marskością wątroby, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Lozap HCT 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 Lozap HCT 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 we krwi oraz kreatyniny w surowicy krwi u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy doprowadzającej krew do jedynej czynnej 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 czynnej nerki.

##### *Przeszczepienie nerki*

Brak doświadczeń u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepieniu 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 produktu leczniczego Lozap HCT.

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

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub 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 aorty i zastawki dwudzielnej, 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 aorty lub zastawki dwudzielnej albo z 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 małej aktywności reniny w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

### *Ciąża*

Nie należy rozpoczynać stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRAs) 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 antagonistami 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 (AIIRA) 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 w przypadku współistniejącej biegunki lub wymiotów. U tych pacjentów należy przeprowadzać kontrolę stężenia elektrolitów w surowicy krwi, w odpowiednich odstępach czasu. 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 okresowe, niewielkie zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Znaczna hiperkalcemia może być dowodem występowania utajonej 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 hiperurykemię i (lub) napady dny moczanowej. Ponieważ losartan powoduje zmniejszenie stężenia kwasu moczowego we krwi, zastosowany w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem zmniejsza wywołaną nim hiperurykemię.

#### *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).

#### *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, a nawet niewielkie zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej mogą sprzyjać wystąpieniu śpiączki wątrobowej. Produkt leczniczy Lozap HCT jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

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

Sulfonamidy oraz leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzrocznością i ostrą jaskrą zamkniętego kąta. Objawy obejmują nagłe pogorszenie ostrości widzenia lub ból oka, które zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia podawania leku. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Podstawowe postępowanie to jak najszybsze odstawienie leku. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy rozważyć niezwłoczne podjęcie leczenia zachowawczego lub chirurgicznego. Do czynników ryzyka rozwoju ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania może należeć uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

### *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 Lozap HCT i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

### *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.

### *Substancje pomocnicze*

Ten produkt leczniczy zawiera barwnik - czerwień koszenilową, który może powodować reakcje alergiczne. Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkce, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

## **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 zawierających potas lub innych leków, które mogą zwiększyć stężenie potasu w surowicy krwi (np. produktów leczniczych zawierających trimetoprim) może powodować zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi. Nie zaleca się tego typu leczenia skojarzonego.

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych, 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 zaburzeniami czynności nerek. Takie skojarzenie należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u osób w wieku podeszłym. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz należy rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz okresowo w późniejszym czasie.

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. Działania te są na ogół odwracalne.

Dane z 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 przeciwpsychotyczne, baklofen, amifostyna: jednoczesne stosowanie z tymi produktami leczniczymi, które jako główne działania lub jako działanie niepożądane powodują obniżenie ciśnienia tętniczego, 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 hydrochlorotiazyd 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 powodu ryzyka wystąpienia kwasicy mleczanowej powodowanej przez możliwą czynnościową niewydolność nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazidu.

*Inne leki przeciwnadciśnieniowe*

Działanie addytywne.

*Kolestyramina i żywice kolestypolowe*

Obecność żywic anionowymiennych utrudnia wchłanianie hydrochlorotiazidu. Pojedyncze dawki kolestyraminy lub żywicy 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 niewystarczająca 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, sulfipirazon i allopuryinol)*

Może być konieczne dostosowanie dawkowania leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem, ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego. Może być konieczne zwiększenie

dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne stosowanie z lekami z grupy tiazydów może zwiększyć częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurinol.

*Leki przeciwcholinergiczne (np. atropina, biperyden)*

Zwiększenie dostępności biologicznej leków moczopędnych z grupy tiazydów poprzez zwolnienie motoryki przewodu pokarmowego oraz tempa opróżniania żołądka.

*Leki cytotoksyczne (np. cyklofosfamid, metotreksat)*

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

*Salicylany*

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

*Metylodopa*

Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej występującej w przypadku jednoczesnego stosowania hydrochlorotiazynu i metylo dopy.

*Cyklosporyna*

Jednoczesne leczenie cyklosporyną może zwiększyć ryzyko wystąpienia hiperurykemii oraz zaburzeń typu dny.

*Glikozydy naparstnicy*

Hipokaliemia i hipomagnezemia powodowane przez leki z grupy tiazydów mogą sprzyjać wystąpieniu zaburzeń rytmu serca, wywołanych przez glikozydy naparstnicy.

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

Zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu w surowicy krwi oraz badanie EKG w przypadku stosowania losartanu/hydrochlorotiazynu z produktami leczniczymi, na które wpływają zaburzenia równowagi potasu w surowicy krwi (np. glikozydami naparstnicy i lekami przeciwarrytmicznymi) oraz z następującymi, powodującymi *torsades de pointes* (częstoskurcz komorowy) produktami leczniczymi (w tym niektórymi lekami przeciwarrytmicznymi), ponieważ hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym do wystąpienia *torsades de pointes* (częstoskurczu komorowego):

- leki przeciwarrytmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid);
- leki przeciwarrytmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid);
- niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol);
- inne (np. beprydyl, cyzapryd, difemanyl, 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 przytarczycy, 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 perystaltykę leki przeczyszczające lub glicyryzyna (zawarta w lukrecji)*

Hydrochlorotiazyd może nasilać zaburzenia elektrolitowe, zwłaszcza hipokaliemię.

## **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 drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3. i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania 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 (AIIRAs), podobne ryzyko może być związane z tą grupą leków.

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 AIIRAs 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 antagonistów receptora angiotensyny II podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje u człowieka wystąpienie toksyczności dla płodu (pogorszenie 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.

Niemowlęta, 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*

Doświadczenie dotyczące stosowania hydrochlorotiazylu podczas ciąży, szczególnie podczas pierwszego trymestru jest ograniczone. Dane z badań na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyl przenika barierę łożyskową. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazylu, jego stosowanie podczas drugiego i trzeciego trymestru może wpływać negatywnie na perfuzję płodowo – łożyskową i może powodować zaburzenia u płodów i noworodków, takie jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

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

Hydrochlorotiazylu nie należy stosować w nadciśnieniu tętniczym u kobiet ciężarnych, z wyjątkiem rzadkich sytuacji, gdy nie ma możliwości zastosowania innego leczenia.

### Karmienie piersią

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

Ponieważ nie ma dostępnych informacji dotyczących stosowania produktu leczniczego Lozap HCT podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Lozap HCT podczas karmienia piersią. Zalecane jest alternatywne leczenie o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

#### *Hydrochlorotiazyd*

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

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu 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 pogrupowano 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 ( $< 1/10\ 000$ ), nieznaną (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 niepożądany 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 do obrotu zgłaszano dalsze, następujące działania niepożądane:

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Zaburzenia układu nerwowego	Nieznana	Zaburzenia smaku
Zaburzenia naczyniowe	Nieznana	Reakcje ortostatyczne zależne od dawki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana	Toczeń rumieniowaty skórny
Badania diagnostyczne	Rzadko	Hiperkaliemia, zwiększenie aktywności AIAT

Działania niepożądane, które obserwowano oddzielnie dla poszczególnych składników i które mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi produktu złożonego, zawierającego losartan potasowy i hydrochlorotiazyd, są następujące:

## Losartan

W badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane:

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Niedokrwistość, plamica Schoenleina-Henocha, wybroczyny, hemoliza
	Nieznana	Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	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 podawaniem innych leków, w tym inhibitorów ACE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Anoreksja, dna
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsenna
	Niezbyt często	Niepokój, zaburzenie lękowe, zaburzenie lękowe z napadami lęku, dezorientacja, depresja, niezwykle sny, zaburzenia snu, senność, zaburzenia pamięci
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego
	Niezbyt często	Nerwowość, parestezja, neuropatia obwodowa, drżenie, migrena, omdlenie
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Niewyraźne widzenie, pieczenie/kłucie w oku, zapalenie spojówek, zmniejszenie ostrości widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szum uszny

Zaburzenia serca	Niezbyt często	Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, ból zamostkowy, dławica piersiowa, blok przedsionkowo - komorowy stopnia II, incydent naczyniowo - mózgowy, zawał mięśnia sercowego, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca (migotanie przedsionków, bradykardia zatokowa, tachykardia, tachykardia komorowa, migotanie komór)
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Zapalenie naczyń krwionośnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel, zakażenie górnych dróg oddechowych, przekrwienie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok, zaburzenie zatok
	Niezbyt często	Dyskomfort w gardle, zapalenie gardła, zapalenie krtani, duszność, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa, zapalenie błony śluzowej nosa, przekrwienie dróg oddechowych
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, nudności, biegunka, niestrawność
	Niezbyt często	Zaparcie, ból zębów, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzdęcie, zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty
	Nieznana	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	Zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Łysienie, zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy i szyi), nadwrażliwość na światło, świąd, wysypka, pokrzywka, nasilone pocenie się
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Kurcze mięśni, ból pleców, ból nóg, ból mięśni

	Niezbyt często	Ból ramion, obrzęk stawów, ból kolan, ból mięśni i kości, ból barku, sztywność, ból stawów, zapalenie stawów, ból biodra, fibromialgia, osłabienie mięśni
	Nieznana	Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek
	Niezbyt często	Oddawanie moczu w nocy, częste oddawanie moczu, zakażenie dróg moczowych
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Oslabienie popędu płciowego, zaburzenia erekcji/impotencja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Oslabienie, zmęczenie, ból w klatce piersiowej
	Niezbyt często	Obrzęk twarzy, obrzęk, gorączka
	Nieznana	Objawy grypopodobne, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Często	Hiperkaliemia, nieznaczne zmniejszenie wartości hematokrytu i stężenia hemoglobiny, hipoglikemia
	Niezbyt często	Nieznaczne zwiększenie stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy krwi
	Bardzo rzadko	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny
	Nieznana	Hiponatremia

#### Hydrochlorotiazyd

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nieznana	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, płamica, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Anoreksja, hiperglikemia, hiperurykemia, hipokaliemia, hiponatremia

Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Przemijające niewyraźne widzenie, widzenie na żółto
	Nieznana	Ostra krótkowzroczność, wtórna ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Martwicze zapalenie naczyń krwionośnych (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Zaburzenia oddychania, w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc
	Bardzo rzadko	Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Zapalenie ślinianki, skurcze, podrażnienie żołądka, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Żółtaczką (cholestaza wewnątrzwątrobową), zapalenie trzustki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Nadwrażliwość na światło, pokrzywka, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Kurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Cukromocz, śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Gorączka, zawroty głowy

#### *Opis wybranych działań niepożądanych*

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry: Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką hydrochlorotiazyny 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 lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie ma żadnego specjalnego postępowania dotyczącego leczenia przedawkowania losartanu i hydrochlorotiazydu. Leczenie jest objawowe i podtrzymujące. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Lozap HCT i uważnie obserwować pacjenta. Zalecane postępowanie lecznicze obejmuje wywołanie wymiotów we wczesnym okresie po przedawkowaniu, leczenie odwodnienia i zaburzenia równowagi elektrolitowej, śpiączki wątrobowej i niedociśnienia z wykorzystaniem standardowych metod.

##### Losartan

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. Najbardziej prawdopodobnymi objawami przedawkowania są niedociśnienie i tachykardia, chociaż może również wystąpić bradykardia w wyniku pobudzenia układu przywspółczulnego (nerwu błędnego). Jeśli wystąpi niedociśnienie objawowe, należy zastosować leczenie podtrzymujące. Ani losartan ani jego czynny metabolit nie podlegają hemodializie.

##### Hydrochlorotiazyd

Najczęstsze subiektywne i obiektywne objawy przedawkowania były spowodowane utratą elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia, hiponatremia) i odwodnieniem w wyniku nasilonej diurezy. Jeśli jednocześnie podawane są preparaty naparstnicy, 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: Leki działające na układ renina-angiotensyna, blokery receptora angiotensyny II (ARB) i diuretyki  
Kod ATC: C09DA01

##### Losartan/hydrochlorotiazyd

Wykazano, że losartan i hydrochlorotiazyd 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 hydrochlorotiazydu zmniejsza hiperurykemię spowodowaną przez lek moczopędny.

Działanie przeciwnadciśnieniowe pojedynczej dawki produktu leczniczego Lozap HCT 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 Lozap HCT nie wywierało istotnego klinicznie wpływu na częstość akcji serca. W badaniach klinicznych

po 12 tygodniach stosowania 50 mg losartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu zmniejszenie rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej wynosiło średnio do 13,2 mmHg.

Lozap HCT 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 AT1). 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 AT1 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 AT1. 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 AT1 niż do receptora AT2. 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 hydrochlorotiazydem była podobna i była znacząco mniejsza niż w grupie pacjentów leczonych inhibitorem ACE. Ponadto w ogólnej analizie 16 badań klinicznych z podwójnie ślepej 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 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 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 znaczniejsze 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) i w wieku podeszłym 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 TelmistaRTan 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

hiperkaliemii, 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 lekiem moczopędnym z grupy tiazydów. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego leków moczopędnych z grupy tiazydów nie jest całkowicie znany. Tiazydy wpływają na mechanizm wchłaniania zwrotnego elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków w przybliżeniu w równoważnych ilościach. Moczopędne działanie hydrochlorotiazydu 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 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 172 462 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 podlega efektowi pierwszego przejścia, w wyniku czego powstaje czynny metabolit - kwas karboksylowy i inne nieaktywne metabolity. Dostępność biologiczna losartanu w postaci tabletek wynosi około 33%. Średnie stężenia maksymalne losartanu i jego czynnego metabolitu

występują odpowiednio po 1 godzinie i 3-4 godzinach. Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu standardowego posiłku na profil stężeń losartanu w osoczu.

### Dystrybucja

#### *Losartan*

Zarówno losartan jak i jego czynny metabolit w  $\geq 99\%$  są wiązane z białkami osocza, głównie z albuminami. Objętość dystrybucji losartanu wynosi 34 l. Badania przeprowadzone na szczurach wskazują, że losartan w znikomym stopniu przenika przez barierę krew-mózg lub wcale nie przenika.

#### *Hydrochlorotiazyd*

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

### Metabolizm

#### *Losartan*

Około 14% dawki losartanu podanej dożylnie lub doustnie ulega przekształceniu do czynnego metabolitu. 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 1% pacjentów obserwowano minimalne przekształcanie losartanu do czynnego metabolitu.

Oprócz czynnego metabolitu powstają metabolity nieaktywne, w tym dwa główne w wyniku hydroksylacji bocznego łańcucha butylowego oraz jeden, mniej istotny metabolit - glukuronian N-2 tetrazolowy.

### Eliminacja

#### *Losartan*

Klirensy osoczowe losartanu i jego czynnego metabolitu wynoszą odpowiednio około 600 ml/min i 50 ml/min. Klirensy nerkowe losartanu i jego czynnego metabolitu wynoszą odpowiednio około 74 ml/min i 26 ml/min. Po podaniu doustnym około 4% dawki wydalone jest w postaci niezmienionej z moczem, a około 6% wydalone jest z moczem 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 dawki 100 mg raz na dobę ani losartan ani jego czynny metabolit nie kumulują się w osoczu.

W procesie eliminacji losartanu i jego metabolitów mają znaczenie zarówno wydalanie z żółcią, jak i z moczem. Po doustnym podaniu losartanu znakowanego węglem  $^{14}\text{C}$  około 35% aktywności promieniotwórczej stwierdza się w moczu, a 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 wydalone w postaci niezmienionej w ciągu 24 godzin.

### Charakterystyka farmakokinetyczna leku w różnych grupach pacjentów

#### *Losartan-hydrochlorotiazyd*

Stężenie losartanu i jego czynnego metabolitu w surowicy, jak również wchłanianie hydrochlorotiazynu u pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem nie różnią się znacząco od wartości ustalonych u młodszych pacjentów 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 stężenia u młodych ochotników płci męskiej.

W badaniach farmakokinetycznych wykazano, że wartości AUC dla losartanu w populacji zdrowych mężczyzn pochodzenia japońskiego i niejapońskiego nie różnią się. Natomiast występują rozbieżności w wartościach AUC dla metabolitu losartanu - kwasu karboksylowego (E-3174) w tych dwóch grupach, około 1,5-krotnie większe narażenie występuje w populacji pochodzenia japońskiego w porównaniu z populacją pochodzenia niejapońskiego. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie jest znane.

Losartan i jego czynny metabolit nie mogą być usunięte 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**

#### Rdzeń tabletki

Mannitol

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Powidon 30

Magnezu stearynian

#### Skład otoczki

Hypromeloza 2910/5

Makrogol 6000

Talk

Symetykon, emulsja SE 4 (polidimetylosiloksan (E900), metyloceluloza, kwas sorbinowy), tytanu dwutlenek (E171), żółcień chinolinowa, lak (E104), czerwień koszenilowa, lak (E124).

## **6.2 Niegodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Rodzaj opakowania: blister PVC/PVDC/Alu, ulotka informacyjna w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 10, 30, 60 lub 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

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

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska.

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

Pozwolenie nr: 12287

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.06.2006

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.12.2008

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

06/2023