

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 50 mg losartanu potasowego (*Losartanum kalicum*) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu (*Hydrochlorotiazidum*).

Substancja pomocnicza:

Jedna tabletki powlekana zawiera 26,9 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Jasnożółta, okrągła, dwuwypukła tabletki powlekana.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Stosowanie produktu LAKEA HCT jest wskazane w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których nie uzyskano zadowalającej kontroli ciśnienia tętniczego podczas monoterapii losartanem lub hydrochlorotiazydem.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Nadciśnienie tętnicze

Produktu złożonego zawierającego losartan i hydrochlorotiazyd nie wolno stosować podczas rozpoczynania leczenia, lecz należy go podawać pacjentom, których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii losartanem potasowym lub hydrochlorotiazydem.

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

U pacjentów, których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane, w uzasadnionych klinicznie przypadkach można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na podawanie dawki złożonej.

Zazwyczaj stosowana dawka podtrzymująca wynosi 1 tabletkę produktu LAKEA HCT o mocy 50 mg+12,5 mg (50 mg losartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu) raz na dobę. U pacjentów, u których reakcja na leczenie produktem LAKEA HCT o mocy 50 mg+12,5 mg nie jest zadowalająca, dawkę można zwiększyć maksymalnie do 2 tabletek produktu LAKEA HCT o mocy 50 mg+12,5 mg raz na dobę lub 1 tabletki produktu LAKEA HCT o mocy 100 mg+25 mg (100 mg losartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu) raz na dobę. Działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się na ogół w ciągu 3 do 4 tygodni po rozpoczęciu leczenia.

### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i pacjentów poddawanych hemodializie

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (tzn. z klirensem kreatyniny od 30 do 50 ml/min) nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej.

Nie zaleca się stosowania produktu złożonego zawierającego losartan i hydrochlorotiazyd u pacjentów poddawanych hemodializie.

Produktu złożonego zawierającego losartan i hydrochlorotiazyd nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (tzn. z klirensem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min), patrz punkt 4.3.

### Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową

Przed podaniem produktu złożonego zawierającego losartan i hydrochlorotiazyd należy wyrównać niedobory płynów i (lub) sodu.

### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Stosowanie produktu złożonego zawierającego losartan i hydrochlorotiazyd u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

### Stosowanie u osób w podeszłym wieku

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

### Stosowanie u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat)

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu LAKEA HCT u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Produktu leczniczego LAKEA HCT nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

### Sposób stosowania

Produkt LAKEA HCT można podawać razem z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Tabletki produktu LAKEA HCT należy połykać popijając szklanką wody.

Produkt LAKEA HCT można podawać niezależnie od posiłków.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwości na losartan, pochodne sulfonamidów (takie jak hydrochlorotiazyd) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Hipokaliemia lub hiperkalcemia oporna na leczenie.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby. Zastój żółci oraz zaburzenia powodujące niedrożność dróg żółciowych.
- Hiponatremia oporna na leczenie.
- Hiperurykemia objawowa /dna moczanowa.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (tzn. klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min).
- Bezmocz.

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

### Losartan

#### *Obrzęk naczynioruchowy*

Należy uważnie monitorować pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka), patrz punkt 4.8.

#### *Niedociśnienie tętnicze i zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa*

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) z niedoborem sodu na skutek intensywnego leczenia moczopędnego, diety z ograniczeniem soli, biegunki lub wymiotów, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki. Takie niedobory należy wyrównać przed rozpoczęciem leczenia produktem LAKEA HCT (patrz punkty 4.2 i 4.3).

### *Zaburzenia równowagi elektrolitowej*

Zaburzenia elektrolitowe są częste u osób z zaburzeniami czynności nerek, z cukrzycą lub bez cukrzycy i należy je wyrównać. Dlatego należy kontrolować stężenie potasu w osoczu i wartość klirensu kreatyniny, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością serca i klirensem kreatyniny pomiędzy 30 a 50 ml/ min.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu złożonego zawierającego losartan i hydrochlorotiazyd i leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu oraz zamienników soli kuchennej zawierających potas (patrz punkt 4.5).

### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie produkt LAKEA HCT należy stosować ostrożnie, gdyż dane farmakodynamiczne wykazują znaczne zwiększenie stężenia losartanu w osoczu u pacjentów z marskością wątroby. Brak doświadczenia terapeutycznego odnośnie leczenia losartanem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego stosowanie produktu LAKEA HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 oraz 5.2).

### *Zaburzenia czynności nerek*

W następstwie zahamowania aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) obserwowano zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek (zwłaszcza u pacjentów, u których czynność nerek zależy od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, takich jak pacjenci 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 oraz kreatyniny w surowicy pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki. Te zmiany czynności nerek mogą ustępować po odstawieniu preparatu. Losartan należy stosować ostrożnie u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki.

### *Przeszczepienie nerki*

Brak doświadczenia u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepieniu nerki.

### *Pierwotny hiperaldosteronizm*

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem przeważnie nie reagują na preparaty przeciwnadciśnieniowe, działające przez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się u nich stosowania produktu LAKEA HCT.

### *Choroba wieńcowa i choroby naczyniowo-mózgowe*

Podobnie, jak w przypadku innych preparatów przeciwnadciśnieniowych, nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca oraz zaburzeniami naczyniowo-mózgowymi może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu.

### *Niewydolność serca*

Podobnie jak w przypadku innych preparatów działających na układ renina-angiotensyna, u pacjentów z niewydolnością serca i z zaburzeniami czynności nerek lub bez nich istnieje ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i (często ostrej) niewydolności nerek.

### *Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu*

Podobnie jak w przypadku innych preparatów rozszerzających naczynia krwionośne, szczególna ostrożność jest wskazana u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej, lub z kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu.

### *Różnice etniczne*

Podobnie jak zaobserwowano w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, losartan oraz inni antagoniści angiotensyny mniej skutecznie zmniejszają ciśnienie tętnicze krwi u osób rasy czarnej niż

u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu większej częstości występowania małej aktywności reniny osocza w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

#### *Ciąża*

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami receptora angiotensyny II (AIIRA) podczas ciąży. Z wyjątkiem przypadków wymagających kontynuowania leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie AIIRA i, jeśli to wskazane, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

#### Hydrochlorotiazyd

##### *Niedociśnienie tętnicze i zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej*

Podobnie jak w przypadku stosowania wszystkich preparatów przeciwnadciśnieniowych, u niektórych pacjentów może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów klinicznych zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, takich jak zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej, hiponatremia, zasadowica hipochloremiczna, hipomagnezemia lub hipokaliemia, które mogą wystąpić w wyniku biegunki lub wymiotów. U takich pacjentów należy regularnie kontrolować stężenie elektrolitów w surowicy. U pacjentów z obrzękami może wystąpić w okresie upałów hiponatremia z rozcieńczenia.

##### *Wpływ na metabolizm i układ wewnętrzwydzielniczy*

Tiazydowe leki moczopędne mogą zaburzać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawkowania leków przeciwcukrzycowych, w tym insuliny (patrz punkt 4.5). Podczas leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi może ujawnić się utajona cukrzyca.

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia w moczu, co może skutkować przemijającym, niewielkim zwiększeniem jego stężenia w surowicy. Znaczna hiperkalcemia może być objawem ukrytej nadczynności przytarczyc. Tiazydowe leki moczopędne należy odstawić przed wykonaniem testów czynnościowych przytarczyc.

Stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może spowodować zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów.

U niektórych pacjentów tiazydowe leki moczopędne mogą spowodować hiperurykemię i (lub) dnę moczanową. Ponieważ losartan zmniejsza stężenie kwasu moczowego we krwi, jego stosowanie w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem łagodzi hiperurykemię spowodowaną przez lek moczopędny.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Tiazydowe leki moczopędne należy podawać ostrożnie pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, gdyż mogą powodować cholestazę wewnątrzwątrobową, a nawet nieznaczne zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej mogą przyspieszyć rozwój śpiączki wątrobowej. Stosowanie produktu LAKEA HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

##### *Inne*

U pacjentów otrzymujących tiazydowe leki moczopędne mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości niezależnie od tego, czy w przeszłości występowała u nich alergia lub astma oskrzelowa. Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych zgłaszano przypadki zaostrzenia lub ujawnienia tocznia rumieniowatego układowego.

##### *Test antydopingowy*

Hydrochlorotiazyd może dawać dodatni wynik testu antydopingowego.

##### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu LAKEA HCT u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Produktu leczniczego LAKEA HCT nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

#### *Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych*

Produkt LAKA HCT 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 zmniejszają stężenie czynnego metabolitu losartanu. Nie ustalono klinicznych następstw tych interakcji.

Podobnie jak w przypadku innych preparatów, które blokują angiotensynę II lub jej działanie, jednoczesne przyjmowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolaktonu, triamterenu, amiloridu), suplementów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, może zwiększyć stężenie potasu w surowicy. Nie zaleca się takiego leczenia skojarzonego.

Podobnie jak w przypadku innych preparatów wpływających na wydalanie sodu, wydalanie litu może być zmniejszone. Z tego względu należy ściśle kontrolować stężenie litu w surowicy, jeśli sole litu są podawane jednocześnie z antagonistami receptora angiotensyny II.

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych NLPZ (tzn. wybiórczych inhibitorów COX-2, kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwzapalnych oraz niewybiórczych NLPZ) może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II lub leków moczopędnych i NLPZ może zwiększyć ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Podczas takiego leczenia skojarzonego należy zachować ostrożność, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz należy rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i okresowo później.

U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, przyjmujących NLPZ (w tym wybiórcze inhibitory cyklooksygenazy-2), jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II może powodować dalsze pogorszenie czynności nerek. Takie działanie jest zazwyczaj odwracalne.

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

##### Hydrochlorotiazyd

Następujące leki mogą wchodzić w interakcje z tiazydowymi lekami moczopędnymi podczas jednoczesnego podawania:

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

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

Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może zaburzać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych. Metforminę należy stosować ostrożnie ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej wywołanej przez możliwą czynnościową niewydolność nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

##### *Inne preparaty przeciwnadciśnieniowe*

Działanie addytywne.

#### *Żywice jonowymienne (kolestyramina i kolestypol)*

Obecność anionowych żywic jonowymiennych zmniejsza wchłanianie hydrochlorotiazydu. Pojedyncze dawki kolestyraminy lub kolestypolu wiążą hydrochlorotiazyd i zmniejszają jego wchłanianie z przewodu pokarmowego odpowiednio do 85% i 43%.

#### *Kortykosteroidy, ACTH*

Nasilenie niedoboru elektrolitów, zwłaszcza hipokaliemii.

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

Możliwe zmniejszenie reakcji na aminy presyjne, jednak nie w stopniu, który wymagałby zaprzestania ich stosowania.

#### *Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)*

Możliwe zwiększenie reakcji na środki zwiotczające mięśnie.

#### *Lit*

Leki moczopędne zmniejszają klirens nerkowy litu i znacznie zwiększają ryzyko jego działania toksycznego. Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane.

#### *Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny (probenecyd, sulfinpirazon i allopurydol)*

Może być konieczne dostosowanie dawki produktów zwiększających wydalanie kwasu moczowego w moczu, gdyż hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne podawanie tiazydowych leków moczopędnych może zwiększyć częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurydol.

#### *Leki przeciwocholinergiczne (np. atropina, biperyden)*

Zwiększenie biodostępności tiazydowych leków moczopędnych z powodu osłabienia motoryki przewodu pokarmowego i wolniejszego opróżniania żołądka.

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

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać nerkowe wydalanie cytotoksycznych produktów leczniczych oraz nasilać ich działanie mielosupresyjne.

#### *Salicylany*

Hydrochlorotiazyd może zwiększać toksyczne działanie dużych dawek salicylanów na ośrodkowy układ nerwowy.

#### *Metylodopa*

Istnieją pojedyncze doniesienia o wystąpieniu niedokrwistości hemolitycznej podczas jednoczesnego przyjmowania hydrochlorotiazydu i metyloidy.

#### *Cyklosporyna*

Jednoczesne stosowanie cyklosporyny może zwiększyć ryzyko hiperurykemii oraz powikłań o typie dny moczanowej.

#### *Glikozydy naparstnicy*

Hipokaliemia lub hipomagnezemia wywołana stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych może sprzyjać wystąpieniu zaburzeń rytmu serca spowodowanych przez glikozydy naparstnicy.

#### *Produkty lecznicze, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy*

Zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu w surowicy oraz zapisu EKG podczas jednoczesnego stosowania produktu LAKEA HCT i produktów leczniczych, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy (tj. glikozydy naparstnicy i leki przeciwaritmiczne) oraz następujących produktów leczniczych, które wywołują zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* (tachykardia komorowa), w tym niektórych leków przeciwaritmicznych, gdyż hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym do *torsade de pointes*:

- leki przeciwaritmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid)

- leki przeciwartmyczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid)
- niektóre leki przeciwppsychotyczne (np. tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol)
- inne (np. beprydyl, cyzapryd, difemanyl, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, terfenadyna, winkamina podawana dożylnie).

#### *Sole wapnia*

Tiazydowe leki moczopędnie mogą zwiększać stężenie wapnia w surowicy na skutek zmniejszenia wydalania. Jeśli konieczne jest stosowanie suplementów wapnia, należy kontrolować stężenie wapnia w surowicy oraz odpowiednio dostosować jego dawkę.

#### *Wpływ na wynik badań diagnostycznych*

Ze względu na wpływ na metabolizm wapnia tiazydowe leki moczopędnie mogą zmieniać wyniki badania czynności przytarczyc (patrz punkt 4.4).

#### *Karbamazepina*

Ryzyko hiponatremii objawowej. Konieczne jest kontrolowanie stanu klinicznego i parametrów biochemicznych.

#### *Jodowe środki kontrastujące*

W przypadku odwodnienia spowodowanego stosowaniem leków moczopędnych istnieje zwiększone ryzyko ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek jodowych środków kontrastujących. Przed ich podaniem należy nawodnić pacjenta.

#### *Amfoterycyna B (podawana pozajelitowo), kortykosteroidy, ACTH, środki przeczyszczające pobudzające perystaltykę lub gliceryzyna (zawarta w lukrecji)*

Hydrochlorotiazyd może nasilać zaburzenia elektrolitowe, zwłaszcza hipokaliemię.

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

### Ciąża

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

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające, jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Wprawdzie brak kontrolowanych danych epidemiologicznych w odniesieniu do inhibitorów receptora angiotensyny II (AIIRA), podobne ryzyko może dotyczyć całej tej grupy leków. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia antagonistą receptora angiotensyny II, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie AIIRA i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że stosowanie AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia), patrz punkt 5.3.

Jeśli narażenie na AIIRA wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki.

Należy uważnie obserwować niemowlęta, których matki przyjmowały AIIRA, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

## *Hydrochlorotiazyd*

Doświadczenie dotyczące stosowania hydrochlorotiazylu w okresie ciąży, zwłaszcza w jej pierwszym tryestrze, jest ograniczone, a badania na zwierzętach niewystarczające.

Hydrochlorotiazyl przenika przez łożysko. Mechanizm działania farmakologicznego hydrochlorotiazylu sprawia, że lek stosowany w drugim i trzecim tryestrze ciąży może zaburzać płodowo-łożyskowy przepływ krwi i wywoływać u płodu i noworodka m.in. żółtaczkę, zaburzenia elektrolitowe i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazylu nie należy stosować w leczeniu obrzęków i nadciśnienia w przebiegu ciąży lub w leczeniu stanu przedzucawkowego ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza i zmniejszonego przepływu krwi przez łożysko bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazylu nie należy stosować w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży z wyjątkiem rzadkich sytuacji, gdy nie można zastosować innego leczenia.

## Karmienie piersią

*Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRA)*

### *Losartan*

Ze względu na brak dostępnych informacji o stosowaniu produktu LAKEA HCT w okresie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania. Preferowane jest alternatywne leczenie produktami leczniczymi o lepszym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, zwłaszcza podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

## *Hydrochlorotiazyl*

Hydrochlorotiazyl przenika w niewielkich ilościach do mleka kobiet karmiących piersią. Tiazydowe leki moczopędne w dużych dawkach, powodujące znaczną diurezę, mogą hamować laktację. Stosowanie produktu LAKEA HCT w okresie karmienia piersią nie jest zalecane. Jeśli jednak kobieta karmiąca piersią przyjmuje produkt LAKEA HCT, należy stosować możliwie najmniejszą jego dawkę.

## Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących ludzi.

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

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn trzeba pamiętać, że w trakcie leczenia przeciwnadciśnieniowego mogą sporadycznie występować zawroty głowy, zwłaszcza na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki.

## **4.8 Działania niepożądane**

Reakcje niepożądane przedstawiono niżej zgodnie z klasyfikacją układowo-narządową i następującą częstością występowania:

Bardzo często:  $\geq 1/10$

Często:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

Niezbyt często:  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$

Rzadko:  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$

Bardzo rzadko:  $< 1/10\ 000$

Częstość nieznaną: nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem losartanu potasowego i hydrochlorotiazydu nie zaobserwowano reakcji niepożądanych swoistych dla skojarzenia tych substancji czynnych. Reakcje niepożądane ograniczyły się do tych, które obserwowano w odniesieniu do losartanu potasowego i (lub) hydrochlorotiazydu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących samoistnego nadciśnienia tętniczego zawroty głowy były jedyną reakcją niepożądaną związaną ze stosowaniem produktu, która występowała częściej niż w przypadku placebo (u co najmniej 1% pacjentów leczonych losartanem potasowym z hydrochlorotiazydem).

Ponadto, po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano następujące reakcje niepożądane:

#### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Rzadko: zapalenie wątroby

#### *Badania diagnostyczne*

Rzadko: hiperkaliemia, zwiększenie aktywności AlAT

Dodatkowymi reakcjami niepożądanymi, które obserwowano w odniesieniu do poszczególnych substancji czynnych i które mogą wystąpić podczas stosowania produktu LAKEA HCT są:

### Losartan

#### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Niezbyt często: niedokrwistość, plamica Schönleina-Henocha, wylewy krwawe, hemoliza

#### *Zaburzenia układu immunologicznego*

Rzadko: reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka

#### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

Niezbyt często: jadłowstręt, dna moczanowa

#### *Zaburzenia psychiczne*

Często: bezsenność

Niezbyt często: niepokój, zaburzenie lękowe, zaburzenie lękowe z napadami lęku, dezorientacja, depresja, nieprawidłowe marzenia senne, zaburzenia snu, senność, zaburzenia pamięci

#### *Zaburzenia układu nerwowego*

Często: bóle głowy, zawroty głowy

Niezbyt często: nerwowość, parestezje, neuropatia obwodowa, drżenia, migrena, omdlenie

#### *Zaburzenia oka*

Niezbyt często: niewyraźne widzenie, odczucie pieczenia/kłucia w oku, zapalenie spojówek, zmniejszenie ostrości widzenia

#### *Zaburzenia ucha i błędnika*

Niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia obwodowego, szumy uszne

#### *Zaburzenia serca*

Niezbyt często: niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, ból zamostkowy, dławica piersiowa, blok przedsionkowo-komorowy II stopnia, incydent mózgowo-naczyniowy, zawał mięśnia sercowego, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca (migotanie przedsionków, bradykardia zatokowa, tachykardia, tachykardia komorowa, migotanie komór)

#### *Zaburzenia naczyniowe*

Niezbyt często: zapalenie naczyń

#### *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*

Często: kaszel, zakażenie górnych dróg oddechowych, przekrwienie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok, zaburzenia zatok

Niezbyt często: dolegliwości ze strony gardła, zapalenie gardła, zapalenie krtani, duszność, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa, zapalenie błony śluzowej nosa, przekrwienie błon śluzowych układu oddechowego

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Często: bóle brzucha, nudności, biegunka, niestrawność

Niezbyt często: zaparcie, ból zębów, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzdęcie, zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty

#### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Częstość nieznana: zaburzenia czynności wątroby

#### *Zaburzenia skóry i tkanki poskórnej*

Niezbyt często: łysienie, zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, nagłe zaczerwienienie skóry (zwłaszcza twarzy), nadwrażliwość na światło, świąd, wysypka, pokrzywka, nasilone pocenie się

#### *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*

Często: kurcze mięśni, bóle pleców, bóle nóg, bóle mięśniowe

Niezbyt często: ból ramion, obrzęk stawów, ból kolan, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle barków, sztywność, bóle stawów, zapalenie stawów, bóle bioder, fibromialgia, osłabienie siły mięśniowej

Częstość nieznana: rabdomioliza

#### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

Niezbyt często: oddawanie moczu w nocy, częste oddawanie moczu, zakażenie dróg moczowych

#### *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*

Niezbyt często: osłabienie libido, impotencja

#### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Często: osłabienie, uczucie zmęczenia, ból w klatce piersiowej

Niezbyt często: obrzęk twarzy, gorączka

#### *Badania diagnostyczne*

Często: hiperkaliemia, niewielkie zmniejszenie wartości hematokrytu i stężenia hemoglobiny

Niezbyt często: niewielkie zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy

Bardzo rzadko: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny

#### Hydrochlorotiazyd

#### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Niezbyt często: agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, plamica, małopłytkowość

#### *Zaburzenia układu immunologicznego*

Rzadko: reakcja anafilaktyczna

#### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

Niezbyt często: jadłowstręt, hiperglukemia, hiperurykemia, hipokaliemia, hiponatremia

#### *Zaburzenia psychiczne*

Niezbyt często: bezsenność

#### *Zaburzenia układu nerwowego*

Często: bóle głowy

#### *Zaburzenia oka*

Niezbyt często: przemijające niewyraźne widzenie, widzenie na żółto

#### *Zaburzenia naczyniowe*

Niezbyt często: martwicze zapalenie naczyń (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry)

#### *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*

Niezbyt często: zaburzenia dotyczące układu oddechowego, w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Niezbyt często: zapalenie ślinianek, kurcze, podrażnienie żołądka, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie

#### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Niezbyt często: żółtaczką (cholestaza wewnątrzwątrobową), zapalenie trzustki

#### *Zaburzenia skóry i tkanki poskórnej*

Niezbyt często: nadwrażliwość na światło, pokrzywka, toksyczne martwicze oddzielenie naskórka

#### *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*

Niezbyt często: kurcze mięśni

#### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

Niezbyt często: glukozuria, śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek

#### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Niezbyt często: gorączka, zawroty głowy

### **4.9 Przedawkowanie**

Brak szczególnych informacji na temat postępowania w przypadku przedawkowania produktu złożonego zawierającego losartan i hydrochlorotiazyd. Leczenie jest objawowe i podtrzymujące. Należy przerwać podawanie produktu LAKEA HCT i uważnie obserwować pacjenta. Sugerowane postępowanie lecznicze obejmuje wywołanie wymiotów (jeśli przedawkowanie nastąpiło niedawno), wyrównanie odwodnienia, zaburzeń równowagi elektrolitowej, leczenie śpiączki wątrobowej i niedociśnienia tętniczego z wykorzystaniem standardowych metod.

#### Losartan

Dostępne dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. Najbardziej prawdopodobnymi objawami przedawkowania są niedociśnienie tętnicze i tachykardia, chociaż możliwe jest również wystąpienie bradykardii w wyniku pobudzenia układu przywspółczulnego (nerwu błędnego). W przypadku wystąpienia niedociśnienia objawowego należy zastosować leczenie podtrzymujące.

Ani losartanu, ani jego czynnego metabolitu nie można usunąć z organizmu metodą hemodializy.

#### Hydrochlorotiazyd

Najczęściej obserwowane objawy przedmiotowe i podmiotowe spowodowane są niedoborem elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia, hiponatremia) oraz odwodnieniem na skutek nadmiernej diurezy. W przypadku jednoczesnego przyjmowania preparatów napatrstnicy, hipokaliemia może spowodować zaburzenia rytmu serca.

Nie określono stopnia eliminacji hydrochlorotiazydu metodą hemodializy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: połączenia antagonistów angiotensyny II z lekami moczopędnymi.  
Kod ATC: C09DA01

#### Losartan – hydrochlorotiazyd

Wykazano, że składniki produktu LAKEA HCT mają addytywny wpływ na zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, co powoduje, że zmniejszają ciśnienie w większym stopniu niż każdy ze składników osobno. Uważa się, że takie działanie jest wynikiem dopełniającego się działania obu składników. Ponadto na skutek działania moczopędnego hydrochlorotiazyd zwiększa aktywność reninową osocza, zwiększa wydzielanie aldosteronu, zmniejsza stężenie potasu w surowicy i zwiększa stężenie angiotensyny II. Podanie losartanu blokuje wszystkie fizjologicznie istotne działania angiotensyny II, a przez hamowanie wydzielania aldosteronu łagodzi utratę potasu związaną ze stosowaniem leku moczopędnego.

Losartan łagodnie i przemijająco zwiększa wydalanie kwasu moczowego w moczu. Stwierdzono, że hydrochlorotiazyd powoduje niewielkie zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy; skojarzenie losartanu z hydrochlorotiazydem łagodzi hiperurykemię wywołaną przez lek moczopędny.

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu złożonego zawierającego losartan i hydrochlorotiazyd utrzymuje się przez 24 godziny. W badaniach klinicznych trwających co najmniej rok działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymywało się podczas kontynuowania leczenia. Pomimo znacznego zmniejszenia ciśnienia tętniczego, podawanie produktu złożonego zawierającego losartan i hydrochlorotiazyd nie ma klinicznie istotnego wpływu na częstość pracy serca. W badaniach klinicznych po 12 tygodniach stosowania losartanu w dawce 50 mg z hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg zmniejszenie najniższego spoczynkowego ciśnienia rozkurczowego wynosiło średnio do 13,2 mmHg.

Produkt złożony zawierający losartan i hydrochlorotiazyd skutecznie zmniejsza ciśnienie tętnicze u mężczyzn i kobiet, u pacjentów rasy czarnej i pacjentów innych ras oraz u pacjentów młodszych (<65 lat) i starszych (≥65 lat), i jest skuteczny we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego.

#### Losartan

Losartan jest syntetycznym, doustnym antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT<sub>1</sub>). Angiotensyna II, substancja silnie zwężająca naczynia krwionośne, jest głównym czynnym hormonem układu renina-angiotensyna i istotnym czynnikiem w patofizjologii nadciśnienia tętniczego. Angiotensyna II wiąże się z receptorem AT<sub>1</sub>, obecnym w wielu tkankach (np. w komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych, w nadnerczach, nerkach i sercu) i wywołuje szereg istotnych działań biologicznych, w tym skurcz naczyń krwionośnych i uwalnianie aldosteronu. Angiotensyna II pobudza także proliferację komórek mięśni gładkich.

Losartan wiąże się wybiórczo z receptorem AT<sub>1</sub>. Zarówno losartan, jak i jego czynny farmakologicznie metabolit, kwas karboksylowy (E-3174), blokują *in vitro* i *in vivo* wszystkie fizjologicznie istotne działania angiotensyny II, niezależnie od jej źródła lub drogi syntezy. Losartan nie działa pobudzająco i nie blokuje innych receptorów hormonalnych lub kanałów jonowych, odgrywających ważną rolę w regulacji czynności układu krążenia. Ponadto losartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (ACE, kininaza II) - enzymu, który powoduje rozkład bradykininy. Dzięki temu losartan nie nasila działań niepożądanych zależnych od bradykininy.

Podczas stosowania losartanu zniesienie ujemnego sprzężenia zwrotnego między angiotensyną II i wydzielaniem reniny prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza, zaś zwiększenie aktywności reninowej osocza powoduje zwiększenie stężenia angiotensyny II w osoczu. Mimo to utrzymuje się działanie przeciwnadciśnieniowe i zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu, co wskazuje na skuteczne zablokowanie receptora angiotensyny II. Po zakończeniu leczenia losartanem aktywność reninowa osocza i stężenie angiotensyny II powracają w ciągu 3 dni do wartości wyjściowych.

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

W badaniu zaprojektowanym w celu określenia częstości występowania kaszlu u pacjentów leczonych losartanem w porównaniu z pacjentami leczonymi inhibitorami ACE, częstość występowania kaszlu u pacjentów otrzymujących losartan lub hydrochlorotiazyd była podobna, ale znacząco mniejsza niż w grupie pacjentów leczonych inhibitorem ACE. Ponadto, w ogólnej analizie 16 badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą, w których uczestniczyło 4131 pacjentów wykazała, że częstość spontanicznie zgłaszanego kaszlu w grupie pacjentów leczonych losartanem była podobna (3,1%), jak w grupie pacjentów otrzymujących placebo (2,6%) lub hydrochlorotiazyd (4,1%), podczas gdy w grupie pacjentów leczonych inhibitorem ACE wynosiła 8,8%.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i białkomoczem bez współistniejącej cukrzycy podawanie losartanu potasowego znacząco zmniejsza białkomocz, albuminurię i wydalanie frakcji IgG. Losartan utrzymuje wskaźnik przesączania kłębuszkowego i zmniejsza frakcję filtracyjną. Ogólnie, losartan powoduje zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy (zwykle <0,4 mg/dl), które utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia.

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

U pacjentów z niewydolnością lewej komory serca losartan w dawkach 25 mg i 50 mg na dobę ma korzystne działanie hemodynamiczne i neurohormonalne, charakteryzujące się, odpowiednio, zwiększeniem wskaźnika sercowego, zmniejszeniem ciśnienia zaklinowania w naczyniach włosowatych płucnych, zmniejszeniem oporu naczyniowego, średniego ciśnienia tętniczego krwi i częstości pracy serca oraz zmniejszeniem stężenia aldosteronu i noradrenaliny we krwi. U pacjentów z niewydolnością serca częstość występowania niedociśnienia tętniczego zależała od dawki.

#### Badania dotyczące nadciśnienia tętniczego

W kontrolowanych badaniach klinicznych losartan podawany raz na dobę pacjentom z łagodnym do umiarkowanego samoistnym nadciśnieniem tętniczym znacząco zmniejszał ciśnienie skurczowe i rozkurczowe. Ciśnienie tętnicze mierzone 24 godziny po podaniu w porównaniu z ciśnieniem mierzonym od 5 do 6 godzin po podaniu wykazały zmniejszenie ciśnienia tętniczego w ciągu 24 godzin, z zachowanym naturalnym rytmem dobowym. Zmniejszenie ciśnienia tętniczego pod koniec odstępu między dawkami stanowiło 70-80% wartości obserwowanej po 5-6 godzinach od podania produktu leczniczego.

Odstawienie losartanu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nie powodowało nagłego zwiększenia ciśnienia tętniczego (brak efektu „z odbicia”). Stosowanie losartanu nie miało klinicznie istotnego wpływu na częstość pracy serca mimo znacznego zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi.

Losartan jest równie skuteczny u mężczyzn i u kobiet, a także u młodszych pacjentów (w wieku poniżej 65 lat) i osób w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym.

#### Badanie LIFE

Badanie LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) było randomizowanym badaniem z potrójnie ślepą próbą i aktywną kontrolą, przeprowadzonym u 9193 pacjentów w wieku od 55 do 80 lat z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca potwierdzonym w badaniu

EKG. Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej raz na dobę albo 50 mg losartanu, albo 50 mg atenololu. Jeśli nie uzyskano docelowego ciśnienia tętniczego (<140/90 mmHg) najpierw dodawano hydrochlorotiazyd w dawce 12,5 mg, a następnie, w razie potrzeby, zwiększano dawkę losartanu lub atenololu do 100 mg raz na dobę. W razie konieczności, w celu uzyskania docelowego ciśnienia tętniczego, do schematu leczenia dodawano inne leki przeciwnadciśnieniowe (z wyjątkiem inhibitorów ACE, antagonistów angiotensyny II lub beta-adrenolityków).

Średni okres obserwacji wynosił 4,8 roku.

Pierwszorzędownym złożonym punktem końcowym była zachorowalność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, oceniana jako zmniejszenie łącznej częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru mózgu i zawału mięśnia sercowego. W obydwu grupach ciśnienie tętnicze było znacząco zmniejszone do zbliżonych wartości. W porównaniu z atenololem, leczenie losartanem powodowało zmniejszenie ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego o 13% ( $p=0,021$ ; 95% przedział ufności 0,77-0,98). Było to głównie związane ze zmniejszeniem częstości występowania udaru mózgu. Leczenie losartanem zmniejszało ryzyko udaru o 25% w porównaniu do leczenia atenololem ( $p=0,001$ ; 95% przedział ufności 0,63-0,89). Częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i częstość występowania zawału mięśnia sercowego w obydwu grupach terapeutycznych nie różniła się znacząco.

### Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd jest tiazydowym lekiem moczopędnym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego tiazydowych leków moczopędnych nie został w pełni poznany. Leki te wpływają na wchłanianie zwrotne elektrolitów w kanalikach nerkowych, zwiększając wydalanie sodu i chlorków w prawie równych ilościach. Działanie moczopędne hydrochlorotiazylu zmniejsza objętość osocza, zwiększa aktywność reninową osocza, zwiększa wydzielanie aldosteronu, w następstwie czego zwiększa się wydalanie potasu i dwuwęglanów w moczu, co prowadzi do zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. Mediatorem układu renina-aldosteron jest angiotensyna II, dlatego jednoczesne podawanie antagonisty receptora angiotensyny II zmniejsza utratę potasu spowodowaną stosowaniem tiazydowego leku moczopędnego.

Po podaniu doustnym wzmożona diureza rozpoczyna się w ciągu 2 godzin, osiągając maksimum po upływie około 4 godzin i utrzymuje się od 6 do 12 godzin, a działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się do 24 godzin.

## **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 oraz inne, nieaktywne metabolity. Biodostępność ustrojowa losartanu w postaci tabletek wynosi około 33%. Średnie maksymalne stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu uzyskuje się, odpowiednio, po 1 godzinie i po 3 do 4 godzin. Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu standardowego posiłku na profil stężeń losartanu w osoczu.

### Dystrybucja

#### *Losartan*

Zarówno losartan, jak i jego czynny metabolit wiążą się w co najmniej 99% z białkami osocza, głównie z albuminami. Objętość dystrybucji losartanu wynosi 34 l. Badania przeprowadzone na szczurach wskazują, że losartan w znikomym stopniu (jeśli w ogóle) przenika przez barierę krew-mózg.

### *Hydrochlorotiazyd*

Hydrochlorotiazyd przenika przez barierę łożyskową i do mleka kobiecego. Nie przenika przez barierę krew-mózg.

## Metabolizm

### *Losartan*

Około 14% dawki losartanu podanej dożylnie lub doustnie przekształcane jest do czynnego metabolitu. Po podaniu doustnym i dożylnym losartanu potasowego znakowanego węglem <sup>14</sup>C aktywność promieniotwórcza w osoczu była związana głównie z losartanem i jego czynnym metabolitem. U około 1% pacjentów obserwowano minimalne przekształcenie losartanu do czynnego metabolitu.

Oprócz czynnego metabolitu powstają metabolity nieaktywne, w tym dwa główne, wytwarzane w procesie hydroksylacji bocznego łańcucha butylowego oraz jeden mniej istotny: glukuronid N-2-tetrazolowy.

## Wydalenie

### *Losartan*

Klirensy osoczowe losartanu i jego czynnego metabolitu wynoszą, odpowiednio, około 600 ml/min i 50 ml/min. Klirens nerkowy wynosi 74 ml/min dla losartanu i 26 ml/min dla jego czynnego metabolitu. Po podaniu doustnym około 4% dawki losartanu wydalone jest w moczu w postaci niezmięnionej, a około 6% dawki w postaci czynnego metabolitu. Farmakokinetyka losartanu i jego czynnego metabolitu jest liniowa do dawki doustnej 200 mg.

Stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu po podaniu doustnym zmniejszają się w sposób wielowykładniczy, a ich okresy półtrwania wynoszą, odpowiednio, około 2 godzin i 6 do 9 godzin. Podczas podawania dawki 100 mg raz na dobę ani losartan, ani jego czynny metabolit nie kumulują się w istotnym stopniu w osoczu.

Wydalenie losartanu i jego metabolitów odbywa się z żółcią i w moczu. Po doustnym podaniu losartanu znakowanego węglem <sup>14</sup>C, około 35% aktywności promieniotwórczej stwierdza się w moczu, a 58% w kale.

### *Hydrochlorotiazyd*

Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany, lecz szybko wydalany przez nerki. Obserwacja jego stężenia w osoczu przez co najmniej 24 godziny wykazała, że okres półtrwania w osoczu wynosi od 5,6 do 14,8 godzin. Co najmniej 61% dawki podanej doustnie jest wydalone w postaci niezmięnionej w ciągu 24 godzin.

## Charakterystyka w różnych grupach pacjentów

### *Losartan - hydrochlorotiazyd*

Stężenie losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu oraz wchłanianie hydrochlorotiazylu u pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym nie różnią się znacząco od wartości stwierdzanych u młodszych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

### *Losartan*

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

Ani losartanu, ani jego czynnego metabolitu nie można usunąć z organizmu metodą hemodializy.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących ogólnej farmakologii, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi. Potencjalne działanie toksyczne produktu złożonego zawierającego losartanu i hydrochlorotiazylu oceniano u szczurów i psów w badaniach toksyczności przewlekłej po podaniu doustnym (trwających do 6 miesięcy). Stwierdzono, że obserwowane zmiany spowodowane były głównie działaniem losartanu. Podawanie produktu złożonego zawierającego losartan

i hydrochlorotiazyd powoduje zmniejszenie wartości parametrów czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt), zwiększenie stężenia azotu mocznika w surowicy, zmniejszenie masy serca (bez zmian histologicznych) i zmiany w obrębie przewodu pokarmowego (uszkodzenia błony śluzowej, owrzodzenia, nadżerki, krwotoki). Nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów lub królików. Obserwowano toksyczne działanie na płody szczurów, przejawiające się niewielkim zwiększeniem ilości nadliczbowych żeber w pokoleniu F<sub>1</sub>, jeśli matki otrzymywały produkt przed i podczas całej ciąży. Podobnie jak w badaniach dotyczących samego losartanu, działania niepożądane u płodów i noworodków (w tym toksyczne działanie na nerki i obumarcie płodów) występowały w przypadku podawania produktu złożonego zawierającego losartan i hydrochlorotiazyd ciężarnym samicom szura w późnym okresie ciąży i (lub) w czasie laktacji.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Laktoza jednowodna  
Skrobia żelowana, kukurydziana  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

*Otoczka:*

Hypromeloza 4,8-7,2 mPas  
Hydroksypropyloceluloza  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Tytanu dwutlenek (E171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Blister: Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Butelka: Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

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

Blister z folii Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.

Blister z folii Aclar/Aluminium w tekturowym pudełku.

Butelka z HDPE z zakrętką z PP.

Wielkość opakowań:

Blister: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 i 100 tabletek powlekanych

Blister podzielny na dawki pojedyncze: 50 tabletek powlekanych

Butelka: 100, 250 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

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

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl, Austria

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

Pozwolenie nr 15630

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

2009-06-17

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

2012-10-03