
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg losartanu potasowego (*Losartanum kalicum*), co odpowiada 91,52 mg losartanu oraz 12,5 mg hydrochlorotiazylu (*Hydrochlorothiazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 83,98 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Białe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane o wymiarach 8 mm x 13 mm i o grubości 4,4 – 5,1 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Losartan Hydrochlorotiazyl Krka wskazany jest w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii losartanem lub hydrochlorotiazylem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nadciśnienie tętnicze

Produktu złożonego zawierającego losartan z hydrochlorotiazylem (HCTZ) nie należy stosować jako leczenia początkowego, lecz u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane podczas leczenia samym losartanem potasowym lub samym hydrochlorotiazylem.

Zalecane jest stopniowe zwiększanie dawki poszczególnych substancji czynnych (losartanu i hydrochlorotiazylu).

W razie istnienia wskazań klinicznych u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na leczenie produktem złożonym.

Zazwyczaj stosowana dawka podtrzymująca produktu złożonego Losartan Hydrochlorotiazyl Krka to jedna tabletki o mocy 50 mg + 12,5 mg raz na dobę.

U pacjentów, u których nie uzyskano dostatecznej reakcji na leczenie produktem złożonym o mocy 50 mg + 12,5 mg, dawkę można zwiększyć do jednej tabletki o mocy 100 mg + 25 mg raz na dobę. Dawką maksymalną jest jedna tabletki o mocy 100 mg + 25 mg raz na dobę.

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

Produkt leczniczy Losartan Hydrochlorotiazyd Krka o mocy 100 mg + 12,5 mg (100 mg losartanu + 12,5 mg hydrochlorotiazyd) jest przeznaczony dla tych pacjentów, którym zwiększono dawkę do 100 mg losartanu i którzy wymagają dodatkowej kontroli ciśnienia tętniczego.

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

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min) nie ma konieczności modyfikacji dawki początkowej.

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

Nie wolno stosować produktu leczniczego Losartan Hydrochlorotiazyd Krka u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej

Przed zastosowaniem produktu leczniczego Losartan Hydrochlorotiazyd Krka należy wyrównać niedobór płynów i (lub) sodu.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Zazwyczaj nie ma konieczności modyfikacji dawki u osób w wieku podeszłym.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Produkt leczniczy Losartan Hydrochlorotiazyd Krka może być stosowany z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Tabletki należy połykać popijając szklanką wody.

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na losartan, pochodne sulfonamidów (jak hydrochlorotiazyd) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Oporna na leczenie hipokaliemia lub hiperkalcemia
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby; zastój żółci oraz obturacja dróg żółciowych
- Oporna na leczenie hiponatremia
- Objawowa hiperurykemia/dna moczanowa
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min)
- Bezmocz
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Lorista HL z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR<60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Losartan

Obrzęk naczynioruchowy

Pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka) należy ściśle obserwować (patrz punkt 4.8).

Niedociśnienie i zmniejszenie objętości krwi krążącej

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

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

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

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania losartanu z hydrochlorotiazylem i lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementów potasu oraz zamienników soli kuchennej zawierających potas, lub innych produktów które mogą zwiększyć stężenie potasu w surowicy krwi (np. produktów zawierających trimetoprim) (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Stan po przeszczepieniu nerki

Brak doświadczeń u pacjentów po niedawno przebytym przeszczepieniu nerki.

Pierwotny hiperaldosteronizm

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

Choroba niedokrwienna serca i choroba naczyniowa mózgu

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

Niewydolność serca

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

Zwężenie zastawki aortalnej, dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu

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

Rasa

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

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (ang. AIIIRAs) w okresie ciąży. O ile kontynuacja leczenia AIIIRA nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na podawanie innych leków przeciwnadciśnieniowych o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku rozpoznania ciąży, należy natychmiast przerwać stosowanie AIIIRAs i jeżeli jest to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

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

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

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

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

Hydrochlorotiazyd

Niedociśnienie i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej

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

Wpływ na metabolizm i układ wewnętrzwydzielniczy

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

Tiazydy mogą powodować zmniejszenie wydalania wapnia z moczem oraz mogą powodować przemijające i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Znaczna hiperkalcemia może być objawem utajonej nadczynności przytarczyc. Przed przeprowadzaniem badań czynności przytarczyc, należy zaprzestać stosowania leków tiazydowych.

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

Leki z grupy tiazydów należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, ponieważ mogą powodować wewnątrzwątrobowy zastój żółci, a nawet niewielkie zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej mogą sprzyjać wystąpieniu śpiączki wątrobowej.

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

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. *non-melanoma skin cancer*) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. *basal cell carcinoma*) i raka 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 narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

Ostra toksyczność na układ oddechowy

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

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

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

zachowawczego. Do czynników ryzyka rozwoju ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania może należeć uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Inne

U pacjentów przyjmujących leki tiazydowe mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, zarówno w przypadku pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie, jak i bez takiego wywiadu. U osób stosujących tiazydę, zgłaszano przypadki zaostrzenia lub wystąpienia tocznia rumieniowatego układowego.

Substancja pomocnicza

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. U pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie należy stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Losartan

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

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

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

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (tj. selektywnych inhibitorów COX-2, kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwzapalnych) oraz nieselektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II lub leków moczopędnych i niesteroidowych leków przeciwzapalnych może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Takie skojarzenia należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz kontrolować czynność nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz regularnie w trakcie leczenia.

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

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

Inne substancje powodujące niedociśnienie, takie jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, baklofen, amifostyna: jednoczesne stosowanie z tymi lekami, których głównym

działaniem lub działaniem niepożądanym jest obniżanie ciśnienia tętniczego, może zwiększyć ryzyko niedociśnienia.

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

Hydrochlorotiazyd

Wymienione poniżej leki mogą wchodzić w interakcje z podanymi jednocześnie tiazydowymi lekami moczopędnymi:

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

Leki przeciwcukrzycowe (doustne i insulina)

Leczenie tiazydami może wpływać na tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych. Metforminę należy stosować ostrożnie, z uwagi na ryzyko kwasicy mleczanowej spowodowanej możliwą czynnościową niewydolnością nerek po zastosowaniu hydrochlorotiazynu.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Działanie addytywne.

Żywiec jonowymiennne: kolestyramina i kolestypol

Obecność żywic anionowymiennnych utrudnia wchłanianie hydrochlorotiazynu. Pojedyncze dawki kolestyraminy lub kolestypolu wiążą hydrochlorotiazyd i zmniejszają jego wchłanianie w przewodzie pokarmowym do odpowiednio 85% i 43%.

Kortykosteroidy, ACTH

Nasilenie niedoboru elektrolitów, szczególnie hipokaliemii.

Aminy presyjne (np. adrenalina)

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

Leki zwiotczające mięśnie szkieletowe, niepolaryzujące (np. tubokuraryna)

Możliwe zwiększenie reakcji na leki zwiotczające mięśnie.

Lit

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

Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej (probenecyd, sulfinpirazon i allopuryinol)

Ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi, może być konieczna modyfikacja dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne stosowanie z tiazydowymi lekami moczopędnymi może zwiększyć częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.

Leki przeciwcholinergiczne (np. atropina, biperiden)

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

Leki cytotoksyczne (np. cyklofosfamid, metotreksat)

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

Salicylany

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

Metylodopa

Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej występujące podczas jednoczesnego stosowania hydrochlorotiazynu i metyldopy.

Cyklosporyna

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

Glikozydy naparstnicy

Hipokaliemia lub hipomagnezemia powodowane przez tiazydowe leki moczopędne mogą sprzyjać wystąpieniu zaburzeń rytmu serca wywołanych przez glikozydy naparstnicy.

Leki, na które wpływają zaburzenia stężenia 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 stężenia potasu w surowicy krwi (np. glikozydami naparstnicy i lekami przeciwartmicznymi) oraz z następującymi produktami leczniczymi (w tym niektórymi lekami przeciwartmicznymi) powodującymi częstoskurcz typu *torsades de pointes* (wielokształtny częstoskurcz komorowy); hipokaliemia jest czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu tego typu częstoskurczu:

- leki przeciwartmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid),
- leki przeciwartmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid),
- niektóre leki przeciwpowietyczne (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

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

Interakcje w zakresie badań diagnostycznych

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

Karbamazepina

Ryzyko objawowej hiponatremii. Konieczny jest nadzór kliniczny i monitorowanie stężenia sodu w surowicy.

Środki kontrastujące zawierające jod

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

Amfoterycyna B (pozajelitowo), kortykosteroidy, ACTH, pobudzające perystaltykę jelit leki przeczyszczające 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 (AIIRAs)

Nie zaleca się stosowania AIIRAs podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3. i 4.4).

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

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

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

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

Hydrochlorotiazyd

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

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazydu, stosowanie go w drugim i trzecim trymestrze może niekorzystnie wpływać na perfuzję płodowo-łożyskową oraz może powodować u płodu i noworodka żółtaczkę, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w leczeniu obrzęków u kobiet w ciąży, nadciśnienia w przebiegu ciąży lub stanu przedzruciawkowego ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza i hipoperfuzji łożyska, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

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

Karmienie piersią

Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRAs)

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Losartan

Hydrochlorotiazyd Krka podczas karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie.

Wskazana jest zmiana leczenia na alternatywne o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

Hydrochlorotiazyd

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania (liczba pacjentów, u których mogą wystąpić działania niepożądane) zgodnie z następującym schematem:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

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

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

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

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

Klasyfikacja układowo - narządowa	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zapalenie wątroby	rzadko
Badania diagnostyczne	hiperkaliemia, zwiększenie aktywności AlAT	rzadko

Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu jednej z substancji czynnych leku i mogące być potencjalnymi działaniami niepożądanymi po zastosowaniu skojarzenia losartan/hydrochlorotiazylu są następujące:

Losartan

Klasyfikacja układowo - narządowa	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość, plamica Schoenleina-Henocha, wylewy krwawe, hemoliza	niezbyt często
	małopłytkowość	nieznana
Zaburzenia serca	niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, ból za mostkiem, dławica piersiowa, blok AV II stopnia, incydent naczyniowo-mózgowy, zawał mięśnia sercowego, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca (migotanie przedsionków, bradykardia zatokowa, częstoskurcz, częstoskurcz komorowy, migotanie komór)	niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szum uszny	niezbyt często
Zaburzenia oka	niewyraźne widzenie, pieczenie/klucie oczu, zapalenie spojówek, zmniejszenie ostrości widzenia	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, nudności, biegunka, niestrawność	często
	Zaparcie, ból zębów, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzdęcie, nieżyt żołądka, wymioty	niezbyt często
	zapalenie trzustki	nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie, zmęczenie, ból w klatce piersiowej	często
	obrzęk twarzy, obrzęk, gorączka	niezbyt często
	objawy grypopodobne, złe samopoczucie	nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zaburzenia czynności wątroby	nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość: reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni powodujący niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka; u niektórych z tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy odnotowano w przeszłości podczas przyjmowania innych leków, w tym inhibitorów ACE	rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	jadłowstręt, dna moczanowa	niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	kurcze mięśni, ból pleców, ból nóg, ból mięśni	często

	ból ramion, ból bioder, obrzęk stawów, ból kolan, ból mięśniowo-stawowy, ból barku, sztywność, ból stawów, zapalenie stawów, fibromialgia, osłabienie mięśni	niezbyt często
	rabdomioliza	nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy	często
	nerwowość, parestezja, neuropatia obwodowa, drżenie, migrena, omdlenie	niezbyt często
	zaburzenia smaku	nieznana
Zaburzenia psychiczne	bezsenna	często
	niepokój, zaburzenie lękowe, zaburzenie lękowe z napadami lęku, splątanie, depresja, niezwykle sny, zaburzenia snu, senność, zaburzenia pamięci	niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek	często
	oddawanie moczu w nocy, częste oddawanie moczu, zakażenie dróg moczowych	niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	osłabienie libido, zaburzenia wzrodu/impotencja	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel, zakażenie górnych dróg oddechowych, przekrwienie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok, zaburzenia zatok	często
	dolegliwości ze strony gardła, zapalenie gardła, zapalenie krtani, duszność, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa, zapalenie błony śluzowej nosa, przekrwienie dróg oddechowych	niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie, zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy), nadwrażliwość na światło, świąd, wysypka, pokrzywka, potliwość	niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	zapalenie naczyń krwionośnych	niezbyt często
	niedociśnienie ortostatyczne zależne od dawki	nieznana
Badania diagnostyczne	hiperkaliemia, niewielkie zmniejszenie wartości hematokrytu i stężenia hemoglobiny, hipoglikemia	często
	nieznaczne zwiększenie stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy krwi	niezbyt często

	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny	bardzo rzadko
	hiponatremia	nieznana

Hydrochlorotiazyd

Klasyfikacja układowo - narządowa	Działania niepożądane	Częstość
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)	częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, plamica, małopłytkowość	niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje anafilaktyczne	rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	jadłowstręt, hiperglikemia, hiperurykemia, hipokaliemia, hiponatremia	niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	bezsensowność	niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	często
Zaburzenia oka	przemijające niewyraźne widzenie, widzenie na żółto	niezbyt często
	ostra krótkowzroczność	nieznana
	ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania	nieznana
	nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką	nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Martwicze zapalenie naczyń krwionośnych (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry)	niezbyt często:
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zaburzenia oddechowe, w tym zapalenie płuc oraz obrzęk płuc	niezbyt często
	zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)	bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	zapalenie ślinianki, kurcze i podrażnienie żołądka, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie	niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	żółtaczka (cholestaza wewnątrzwątrobowa), zapalenie trzustki	niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	nadwrażliwość na światło, pokrzywka, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	niezbyt często
	toczeń rumieniowaty skórny	nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	kurcze mięśni	niezbyt często

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	cukromocz, śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, zawroty głowy	niezbyt często

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Losartan

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

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

Hydrochlorotiazyd

Najczęściej występują objawy wywołane utratą elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia, hiponatremia) oraz odwodnieniem, spowodowanymi nadmiernym działaniem moczopędnym. Jeśli jednocześnie podawane są preparaty naporstnicy, hipokaliemia może nasilać zaburzenia rytmu serca. Nie ustalono, w jakim stopniu hydrochlorotiazyd można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i diuretyki;

Kod ATC: C09DA01

Losartan-Hydrochlorotiazyd

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

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

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

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

Losartan

Losartan jest syntetycznym, stosowanym doustnie antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT₁). Angiotensyna II, substancja o silnym działaniu zwężającym naczynia krwionośne, jest głównym aktywnym hormonem układu renina-angiotensyna oraz ważnym czynnikiem biorącym udział w patofizjologii nadciśnienia tętniczego. Angiotensyna II wiąże się z receptorem AT₁ występującym w wielu tkankach (np. mięśniach gładkich naczyń, nadnerczach, nerkach i sercu) i wywołuje szereg istotnych działań biologicznych, w tym zwężanie naczyń i uwalnianie aldosteronu. Angiotensyna II pobudza także proliferację komórek mięśni gładkich.

Losartan selektywnie blokuje receptor 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 ACE (kininaza II), enzymu, który powoduje rozkład bradykininy. Dzięki temu nie nasilają się działania niepożądane związane z aktywnością bradykininy.

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

Zarówno losartan jak i jego główny czynny metabolit, wykazują znacznie większe powinowactwo do receptora AT₁ niż do receptora AT₂. Czynny metabolit jest 10 do 40 razy bardziej aktywny niż losartan, porównując taką samą masę obu substancji.

W badaniu zaprojektowanym w celu określenia częstości występowania kaszlu u pacjentów leczonych losartanem w porównaniu do pacjentów leczonych inhibitorami ACE, częstość występowania kaszlu zgłaszanego przez pacjentów leczonych losartanem lub hydrochlorotiazydem była podobna i była znacząco mniejsza niż w grupie pacjentów leczonych inhibitorem ACE. Ponadto w łącznej analizie 16 badań klinicznych z podwójnie ślełą 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 nie wpływa na wskaźnik przesączania kłębuszkowego i zmniejsza frakcję filtracyjną. Losartan zazwyczaj powoduje zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy (zwykle < 0,4 mg/dl), które utrzymuje się podczas długotrwałego stosowania.

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

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

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

Badania dotyczące nadciśnienia tętniczego

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

Odstawienie losartanu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nie powodowało nagłego zwiększenia ciśnienia tętniczego (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 tętniczym.

Badanie LIFE

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

Średni okres obserwacji wynosił 4,8 roku.

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

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

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

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami

kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 1 724 622 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka $\geq 50\,000$ mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia ($\sim 25\,000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ($\sim 100\,000$ mg) (patrz również punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Losartan

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

Dystrybucja

Losartan

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

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd przenika przez barierę łożyskową, ale nie przenika przez barierę krew-mózg oraz przenika do mleka.

Metabolizm

Losartan

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

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

Wydalenie

Losartan

Klirens osoczowy losartanu i jego czynnego metabolitu wynosi odpowiednio około 600 ml/min i 50 ml/min. Klirens nerkowy losartanu i jego czynnego metabolitu wynosi odpowiednio 74 ml/min i 26 ml/min. Po podaniu doustnym losartanu, około 4% dawki jest wydalane w moczu w postaci niezmięnionej, a około 6% dawki jest wydalane w moczu w postaci czynnego metabolitu.

Farmakokinetyka losartanu i jego czynnego metabolitu ma przebieg liniowy w zakresie dawki aż do 200 mg losartanu potasowego podawanego doustnie.

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

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

Hydrochlorotiazyd

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

Charakterystyka farmakokinetyczna leku w różnych grupach pacjentów

Losartan-hydrochlorotiazyd

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

Losartan

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

W badaniach farmakokinetycznych z udziałem zdrowych mężczyzn pochodzenia japońskiego i nie-japońskiego wykazano, że pole powierzchni pod krzywą (AUC) losartanu jest takie samo w obu grupach. Jednak AUC metabolitu - kwasu karboksylowego (E-3174) wydaje się być różne w obu grupach, z około 1,5-krotnie większym narażeniem u osób pochodzenia japońskiego niż nie-japońskiego. Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Skrobia żelowana, kukurydziana

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza

Makrogol 4000

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium w pudełku tekturowym.

Opakowania: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 lub 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Pozwolenie nr 18108

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.04.2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.10.2014 r.

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

28.08.2023