

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKU LECZNICZEGO

### 1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Losartan+HCT Arrow, 50 mg+12,5 mg, tabletki powlekane

### 2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 50 mg losartanu potasowego oraz 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Substancja pomocnicza:

Każda tabletkę zawiera 61,50 mg laktozy jednowodnej.

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Białe, prostokątne, dwuwypukłe tabletkę o wymiarach około  $13,7 \times 6,7$  mm, z linią podziału po obu stronach.

Linia podziału umożliwia przełamanie tabletkę w celu ułatwienia jej połknięcia, nie dzieli na równe dawki.

### 4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Losartan+HCT Arrow jest wskazany w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których stosowanie losartanu lub hydrochlorotiazydu w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt zawierający łącznie losartan i hydrochlorotiazyd można podawać z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Tabletkę Losartan+HCT Arrow należy połykać popijając szklanką wody.

Produkt zawierający łącznie losartan i hydrochlorotiazyd można podawać niezależnie od posiłków.

#### Nadciśnienie tętnicze

Nie należy rozpoczynać leczenia od łąnego stosowania losartanu i hydrochlorotiazydu, natomiast takie postępowanie jest wskazane u pacjentów, u których sól potasowa losartanu lub hydrochlorotiazyd w monoterapii nie zapewniają odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego.

Zaleca się dobranie dawki przy użyciu poszczególnych składników produktu leczniczego (losartanu i hydrochlorotiazydu) osobno.

W przypadku wskazań klinicznych, u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane, można rozważyć bezpośrednie przejście z monoterapii na produkt o stałym składzie leków.

Typową dawką podtrzymującą jest jedna tabletko o składzie losartan 50 mg +hydrochlorotiazyd 12,5 mg raz dziennie. U pacjentów, u których ta dawka – losartan 50 mg+hydrochlorotiazyd 12,5 mg – nie spowoduje uzyskania odpowiedniej odpowiedzi, można włączyć tabletki zawierające wyższe dawki leków, tj. losartan 100 mg+hydrochlorotiazyd 25 mg – jedna tabletko raz dziennie. Maksymalna dawka leku to jedna tabletko o składzie losartan 100 mg+hydrochlorotiazyd 25 mg raz dziennie. Efekt przeciwnadciśnieniowy uzyskuje się na ogół w ciągu trzech do czterech tygodni od rozpoczęcia leczenia.

#### Zastosowanie produktu leczniczego u pacjentów z niewydolnością nerek oraz u pacjentów poddawanych hemodializom

Pacjenci z umiarkowaną niewydolnością nerek (tj. z kliresem kreatyniny w przedziale 30-50 ml/min) nie wymagają wstępnej modyfikacji dawki. Tabletek zawierających losartan i hydrochlorotiazyd nie zaleca się pacjentom poddawany hemodializie. Tabletek o składzie losartan+hydrochlorotiazyd nie wolno stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (tj. z kliresem kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

#### Zastosowanie leku u pacjentów z deficytem wypełnienia łożyska naczyniowego

Przed zastosowaniem tabletek o składzie losartan+hydrochlorotiazyd należy skorygować niedobór objętości wewnątrznaczyniowej i/lub sodu.

#### Zastosowanie leku u pacjentów z niewydolnością wątroby

Tabletki o składzie losartan+hydrochlorotiazyd są przeciwwskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3.).

#### Zastosowanie leku u pacjentów w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku zwykle nie wymagają modyfikacji dawki.

#### Zastosowanie leku u dzieci i młodzieży (< 18 roku życia)

Brak jest doświadczenia z zastosowaniem leku u dzieci i młodzieży, zatem produkt leczniczy o składzie losartan/hydrochlorotiazyd nie powinien być stosowany w tej grupie pacjentów.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na losartan, pochodne sulfonamidowe (takie jak hydrochlorotiazyd) lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych
- Hipokaliemia lub hiperkalcemia odporne na leczenie
- Ciężka niewydolność wątroby; cholestaza oraz zaburzenia związane z upośledzeniem drożności przewodów żółciowych
- Oporna hiponatremia
- Objawowa hiperurykemia/dna moczanowa
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- Ciężka niewydolność nerek (tj. klirens kreatyniny <30 ml/min)
- Bezmocz

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

## Losartan

### *Obrzęk naczyniowy*

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

### *Niedociśnienie tętnicze i deficyt wypełnienia łóżyska naczyniowego*

U pacjentów z hipowolemią i/lub niedoborem sodu w wyniku intensywnego leczenia diuretycznego, ograniczenia soli w diecie, biegunki lub wymiotów może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki leku. Tego typu zaburzenia należy skorygować przed podaniem produktu o składzie losartan+hydrochlorotiazyd (patrz punkty 4.2. i 4.3.).

### *Zaburzenia równowagi elektrolitowej*

U pacjentów z niewydolnością nerek, zarówno chorujących jak i nie chorujących na cukrzycę, zaburzenia równowagi elektrolitowej występują często i powinny być odpowiednio leczone. Zatem należy ściśle monitorować wartości stężeń potasu w osoczu oraz klirensu kreatyniny; szczególnym nadzorem należy objąć pacjentów z niewydolnością serca i klirensem kreatyniny w przedziale 30-50 ml/min.

Nie zaleca się łączenia z produktem o składzie losartan+hydrochlorotiazyd diuretyków oszczędzających potas, preparatów uzupełniających potas oraz substytutów soli kuchennej zawierających potas (patrz punkt 4.5).

### *Upośledzenie czynności wątroby*

W oparciu o dane farmakokinetyczne, które wykazały znaczne podwyższenie stężenia losartanu w osoczu u pacjentów z marskością wątroby, produkt o składzie losartan+ hydrochlorotiazyd należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewielką lub umiarkowaną niewydolnością wątroby w wywiadzie. Brak jest doświadczenia terapeutycznego odnośnie zastosowania losartanu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Zatem produkt leczniczy o składzie losartan/hydrochlorotiazyd jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

### *Upośledzenie czynności nerek*

Opisywano przypadki zmian czynności nerek, w tym wystąpienia niewydolności nerek będące wynikiem zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron (zwłaszcza u pacjentów, u których czynność nerek jest zależna od układu renina-angiotensyna-aldosteron, takich jak pacjenci z ciężką niewydolnością serca lub istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek).

Podobnie jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej nerki opisywano wzrost stężenia mocznika krwi i kreatyniny w surowicy, które to zmiany czynności nerek mogą być odwracalne po przerwaniu terapii. Losartan należy stosować ostrożnie u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub ze zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej nerki.

### *Nerka przeszczepiona*

Brak doświadczenia ze stosowaniem leku u pacjentów bezpośrednio po przeszczepie nerki.

### *Pierwotny hiperaldosteronizm*

Pacjenci cierpiący na pierwotny hiperaldosteronizm z reguły nie odpowiadają na leki przeciwnadciśnieniowe działające poprzez zahamowanie układu renina-angiotensyna. Zatem

zastosowanie produktu leczniczego o składzie losartan+hydrochlorotiazyd [w tej grupie pacjentów] nie jest zalecane.

*Choroba niedokrwienna serca oraz zaburzenia naczyniowo-mózgowe:*

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów cierpiących na chorobę niedokrwienną serca oraz zaburzenia naczyniowo-mózgowe może być przyczyną zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu.

*Niewydolność serca:*

U pacjentów z niewydolnością serca, z towarzyszącą niewydolnością nerek lub bez niewydolności nerek, istnieje ryzyko – podobnie jak ma to miejsce w przypadku wszystkich leków działających poprzez zahamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron – ciężkiego niedociśnienia tętniczego i (często ostrej) niewydolności nerek.

*Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, zaciskająca kardiomiopatia przerostowa*

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków o działaniu naczyniorozszerzającym, należy zachować szczególną ostrożność w przypadku pacjentów cierpiących na zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej lub zaciskającą kardiomiopatię przerostową.

*Różnice etniczne*

Zgodnie z obserwacjami dotyczącymi inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę, losartan i inni antagoniści angiotensyny wyraźnie mniej skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze u osób rasy czarnej niż w przypadku pacjentów innych ras, co prawdopodobnie wynika z częstszego występowania w tej populacji przypadków nadciśnienia tętniczego z niskim stężeniem reniny.

*Ciąża*

Leczenia produktem leczniczym o składzie losartan+hydrochlorotiazyd nie powinno się rozpoczynać w czasie ciąży. Jeżeli kontynuacja leczenia takim produktem nie zostanie uznana za bezwzględnie konieczną, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leki przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania leku w okresie ciąży. W momencie stwierdzenia ciąży leczenie produktem leczniczym o składzie losartan/hydrochlorotiazyd należy natychmiast wstrzymać i, w zależności od potrzeb, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Hydrochlorotiazyd

*Niedociśnienie tętnicze i zaburzenia równowagi wodno – elektrolitowej*

Jak w przypadku każdej terapii przeciwnadciśnieniowej, u niektórych pacjentów może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Należy obserwować pacjentów pod kątem objawów klinicznych zaburzeń równowagi wodno – elektrolitowej, np. hipowolemii, hiponatremii, zasadowicy hipochloremicznej, hipomagnezemu lub hipokaliemii, które mogą wystąpić w przypadku ewentualnych epizodów biegunki lub wymiotów. U takich pacjentów należy w odpowiednich odstępach przeprowadzać okresowe kontrole stężeń elektrolitów w surowicy. W czasie upałów u pacjentów z obrzękami może wystąpić hiponatremia z rozcieńczenia.

*Działania metaboliczne i endokrynologiczne*

Leczenie preparatami tiazydowymi może spowodować upośledzenie tolerancji glukozy. Konieczna może być modyfikacja dawek leków przeciw cukrzycowych, w tym insuliny (patrz punkt 4.5). W trakcie terapii preparatami tiazydowymi cukrzyca utajona może przejść w postać klinicznie jawną.

Tiazydy mogą powodować obniżenie wydzielania wapnia z moczem, wynikiem czego może być okresowe niewielkie podwyższenie stężenia wapnia w surowicy. Wyrażna hiperkalcemia może być objawem ukrytej nadczynności przytarczyc. Tiazydy należy odstawić przed przeprowadzeniem badań czynności przytarczyc.

Z terapią diuretykiem tiazydowym może wiązać się podwyższenie stężeń cholesterolu i trójglicerydów.

U niektórych pacjentów leczenie tiazydami może wywołać hiperurykemię i/lub dnę moczanową. Ponieważ losartan obniża stężenie kwasu moczowego, losartan skojarzony z hydrochlorotiazydem niweluje hiperurykemię spowodowaną działaniem diuretyku.

#### *Niewydolność wątroby*

Należy ostrożnie stosować tiazydy u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, ponieważ mogą one powodować cholestazę wewnątrzwątrobową, jak również dlatego, że niewielkie zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej mogą [wówczas] wywołać śpiączkę wątrobową.

Produkt leczniczy o składzie losartan/hydrochlorotiazyd jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

#### *Inne*

U pacjentów przyjmujących tiazydy mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, niezależnie od dodatniego/ujemnego wywiadu w kierunku alergii lub astmy oskrzelowej. Ponadto opisywano przypadki zaostżenia lub aktywacji układowego tocznia trzewnego podczas stosowania tiazydów.

#### *Substancja pomocnicza*

Niniejszy produkt leczniczy zawiera monowodzian laktozy. Lek ten nie powinien być stosowany u pacjentów z takimi rzadkimi zaburzeniami genetycznymi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy Lappa lub zespół złego wchłaniania glukozy i galaktozy (patrz punkt 6.1).

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

#### Losartan

Opisano obniżenie stężeń aktywnego metabolitu leku w przypadku jednoczesnego stosowania ryfampicyny i flukonazolu. Nie oceniano konsekwencji klinicznych tych interakcji.

Podobnie jak w przypadku innych leków blokujących angiotensynę II lub jej działanie, jednoczesne stosowanie diuretyków oszczędzających potas (takich jak np.: spironolakton, triamteren, amilorid), preparatów uzupełniających potas lub substytutów soli kuchennej zawierających potas może prowadzić do wzrostu stężenia potasu w surowicy. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych produktów.

Podobnie jak w przypadku innych leków wpływających na wydalanie sodu, lek może ograniczać wydalanie litu. Zatem w przypadku konieczności jednoczesnego stosowania soli litu i antagonisty receptora angiotensyny II należy ściśle monitorować stężenie litu w surowicy.

W przypadku jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II z lekami z grupy selektywnych NLPZ (tj. z selektywnymi inhibitorami COX-2, kwasem acetylosalicylowym w dawkach przeciwzapalnych) i niselektywnych NLPZ, może dojść do osłabienia działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II lub diuretyków i leków z grupy NLPZ może powodować wzrost ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek oraz wzrost stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z uprzednio rozpoznany upośledzeniem czynności nerek. Taką kombinację leków należy stosować z zachowaniem należytej ostrożności, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni. Należy ponadto zwrócić uwagę na monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu takiego leczenia skojarzonego oraz okresowo w dalszym przebiegu terapii.

U niektórych pacjentów z upośledzoną czynnością nerek leczonych niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi, w tym selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy 2, jednoczesne zastosowanie antagonistów receptora angiotensyny II może spowodować dalsze pogorszenie czynności nerek. Działanie to jest zwykle odwracalne.

Inne substancje powodujące niedociśnienie tętnicze, takie jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpowietrzne, baklofen, amifostyna: jednoczesne stosowanie losartanu z wymienionymi lekami, których główne lub uboczne działanie polega na obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi, może podwyższać ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego.

#### Hydrochlorotiazyd

Interakcji z diuretykami tiazydowymi można się spodziewać w przypadku jednoczesnego stosowania następujących leków:

*Alkohol, barbiturany, narkotyki lub leki przeciwdepresyjne:*  
Może dojść do nasilenia hipotonii ortostatycznej.

*Leki przeciwcukrzycowe (preparaty doustne oraz insulina):*  
Leczenie preparatem z grupy tiazydów może wpływać na tolerancję glukozy. Konieczna może być modyfikacja dawek leków przeciwcukrzycowych. Ostrożnie należy stosować metforminę ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej wywołanej ewentualną niewydolnością nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazylu.

*Inne leki przeciwnadciśnieniowe*  
Działanie addytywne

*Żywice jonowymienne: cholestyramina i kolestypol:*  
Absorpcja hydrochlorotiazylu jest upośledzona w obecności żywic anionowymyennych. Pojedyncze dawki cholestyraminy lub kolestypolu wiążą hydrochlorotiazyl i ograniczają jego absorpcję z przewodu pokarmowego, odpowiednio, nawet o 85 i 43 procent.

*Kortykosteroidy, ACTH*  
Nasilenie niedoborów elektrolitowych, zwłaszcza hipokaliemii.

*Aminy presyjne (np. adrenalina)*  
Możliwe jest obniżenie odpowiedzi na aminy presyjne, ale nie na tyle, aby wykluczało to ich zastosowanie.

*Preparaty zwiotczające mięśnie szkieletowe, niedepolaryzujące (np. tubokuraryna)*  
Możliwe nasilenie odpowiedzi na preparat zwiotczający mięśnie.

#### *Lit*

Leki diuretyczne obniżają klirens nerkowy litu i znacznie podwyższają ryzyko toksyczności litu; nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków.

*Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny moczanowej (probenecyd, sulfinpirazon i allopuryinol)*

Konieczna może być modyfikacja dawek urykozurycznych produktów leczniczych, ponieważ hydrochlorotiazyd może podnosić stężenie kwasu moczowego w surowicy. Konieczne może być podwyższenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne stosowanie preparatu tiazydowego może być przyczyną wyższej częstości występowania reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.

*Leki antycholinergiczne (np. atropina, biperyden)*

Wzrost biodostępności diuretyków tiazydowych wynikający ze zwolnienia perystaltyki i tempa opróżniania żołądka.

*Leki cytotoksyczne (np. cyklofosfamid, metotreksat)*

Tiazidy mogą zmniejszać wydalanie cytotoksycznych produktów leczniczych przez nerki i nasilać ich działanie mielosupresyjne.

*Salicylany*

W przypadku stosowania wysokich dawek salicylanów hydrochlorotiazyd może nasilać toksyczny wpływ salicylanów na ośrodkowy układ nerwowy.

*Metylodopa*

Istnieją pojedyncze doniesienia dotyczące przypadków anemii hemolitycznej występującej u pacjentów otrzymujących jednocześnie hydrochlorotiazyd i metylo dopę.

*Cyklosporyna*

Jednoczesne leczenie cyklosporyną może podwyższać ryzyko wystąpienia hiperurykემii i powikłań o typie dny moczanowej.

*Glikozydy naparstnicy*

Hipokaliemia lub hipomagnezemia wywołane stosowaniem tiazydów mogą sprzyjać pojawieniu się zaburzeń rytmu serca zależnych od preparatów naparstnicy.

*Produkty lecznicze, dla których istotne są zaburzenia stężenia potasu w surowicy*

Okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy oraz wykonywanie badania EKG zalecane są w przypadku stosowania produktu o składzie losartan+hydrochlorotiazyd razem z produktami leczniczymi, dla których istotne są zaburzenia stężenia potasu w surowicy (np. glikozydy naparstnicy i leki przeciwaritmiczne) oraz z następującymi produktami leczniczymi potencjalnie wywołującymi zaburzenia rytmu o typie *torsades de pointes* (tachykardii komorowej) – w tym niektórymi lekami antyarytmicznymi – ponieważ hipokaliemia jest czynnikiem usposabiającym do wystąpienia zaburzeń o typie *torsades de pointes* (tachykardii komorowej):

- Leki antyarytmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid).
- Leki antyarytmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid).

- Niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna, chlorpromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol).
- Inne (np. beprydyl, cizapryd, difemanil, erytromycyna IV, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, terfenadyna, winkamina IV).

#### *Sole wapnia*

Diuretyki tiazydowe mogą powodować wzrost stężenia wapnia w surowicy z powodu zmniejszenia jego wydalania. Jeżeli pacjent musi otrzymywać preparaty uzupełniające wapń, należy monitorować stężenie wapnia w surowicy i odpowiednio modyfikować dawkowanie wapnia.

#### *Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych*

W związku z ich wpływem na metabolizm wapnia, tiazydy mogą zakłócać wyniki testów oceniających czynność przytarczyc (patrz punkt 4.4).

#### *Karbamazepina*

Ryzyko objawowej hiponatremii. Konieczne jest monitorowanie kliniczne i biologiczne.

#### *Środki kontrastowe zawierające jod*

W przypadku odwodnienia spowodowanego diuretykami istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza w przypadku wysokich dawek preparatów zawierających jod.

Przed podaniem takiego preparatu należy odpowiednio nawodnić pacjenta.

*Amfoterycyna B (w postaci pozajelitowej), kortykosteroidy, ACTH, leki przeczyszczające pobudzające perystaltykę lub zawierające gliceryny (np. z lukrecji).*

Hydrochlorotiazyd może nasilać zanurzenia równowagi elektrolitowej, zwłaszcza hipokaliemię.

## **4.6 Cięża i laktacja**

### Ciąża

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

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka wystąpienia wad wrodzonych w wyniku ekspozycji na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające, nie można jednak wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. Co prawda, nie ma kontrolowanych danych epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z inhibitorami receptora angiotensyny II (AIIRA), ale zastosowanie tej klasy leków może wiązać się z podobnymi zagrożeniami. Jeżeli kontynuacja leczenia preparatem z grupy AIIRA nie zostanie uznana za bezwzględnie konieczną, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leki przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania leku w okresie ciąży. W momencie stwierdzenia ciąży leczenie preparatem z grupy AIIRA należy natychmiast wstrzymać i, w zależności od potrzeb, rozpocząć alternatywne leczenie.

Wiadomo, że ekspozycja na produkt o składzie losartan+hydrochlorotiazyd w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest toksyczna dla płodu ludzkiego (upośledzenie czynności nerek, małowodzie,

opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz także punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”).

W przypadku ekspozycji na preparat z grupy AIIRA w okresie od drugiego trymestru ciąży, zalecana jest ultrasonograficzna kontrola czynności nerek i ocena czaszki.

Noworodki, których matki zażywały preparaty z grupy AIIRA należy ściśle monitorować pod kątem niedociśnienia tętniczego (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Istnieje jedynie ograniczone doświadczenie w zakresie stosowania hydrochlorotiazydu w okresie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze. Dane pochodzące z badań na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyd przechodzi przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazydu można przypuszczać, że jego zastosowanie w okresie drugiego i trzeciego trymestru ciąży może powodować upośledzenie krążenia płodowo – łożyskowego, a w konsekwencji takie zaburzenia u płodu i noworodka jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazydu nie można stosować w przypadku obrzęku ciążowego, nadciśnienia ciążowego lub stanu przedrzucawkowego ze względu na ryzyko obniżenia objętości osocza i hipoperfuzji łożyska przy jednoczesnym braku korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w leczeniu nadciśnienia samoistnego u kobiet ciężarnych z wyjątkiem rzadkich sytuacji, gdy nie można zastosować żadnego innego leczenia.

### Laktacja

Brak dostępnych informacji dotyczących stosowania losartanu + hydrochlorotiazydu podczas karmienia piersią.

Hydrochlorotiazyd jest wydzielany z mlekiem. Dlatego nie zaleca się stosowania losartanu+hydrochlorotiazydu podczas karmienia piersią. W okresie karmienia piersią zaleca się alternatywne leczenie o dobrze ustalonym profilu bezpieczeństwa, szczególnie podczas opieki nad noworodkami lub wcześniakami.

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

Nie powadzono badań dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn.

Niemniej prowadząc pojazd lub obsługując urządzenie mechaniczne należy pamiętać, że podczas leczenia przeciwnadciśnieniowego mogą wystąpić zawroty głowy lub senność, zwłaszcza w pierwszym okresie leczenia lub po zwiększeniu dawki leku.

### **4.8 Działania niepożądane**

Niżej opisane zdarzenia niepożądane, tam gdzie to właściwe, zostały sklasyfikowane w odniesieniu do klas układów narządów i częstości występowania zgodnie z następującą konwencją:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ )

Nieczęsto ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ )

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

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

Częstość nieznana (nie można oszacować częstości występowania na podstawie dostępnych danych).

W badaniach klinicznych dotyczących soli potasowej losartanu i hydrochlorotiazydu nie zaobserwowano szczególnych reakcji niepożądanych związanych z tą kombinacją leków. Zdarzenia niepożądane ograniczały się do zdarzeń uprzednio obserwowanych w przypadku zastosowania soli potasowej losartanu i/lub hydrochlorotiazydu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących samoistnego nadciśnienia tętniczego jedynym zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym związanym z substancją badaną, występującym częściej w grupie otrzymującej aktywny lek niż w grupie placebo (co najmniej 1% pacjentów leczonych losartanem i hydrochlorotiazydem) były zawroty głowy.

Oprócz wymienionego zdarzenia niepożądanego, po wprowadzeniu leku na rynek zgłaszano następujące dalsze zdarzenia niepożądane:

*Zaburzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych*

Rzadko: zapalenie wątroby

*Badania dodatkowe*

Rzadko: hiperkaliemia, zwiększenie aktywności AlAT

Ponadto w przypadku stosowania indywidualnych składników produktu obserwowano niżej wymienione reakcje niepożądane, które potencjalnie mogą wystąpić w przypadku leku złożonego zawierającego sól potasową losartanu i hydrochlorotiazyd:

### Losartan

*Zaburzenia ze strony krwi i układu chłonnego*

Niezbyt często: niedokrwistość, plamica Henocha-Schönleina, wybroczyny, hemoliza

*Zaburzenia układu odpornościowego*

Rzadko: reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczyniowy, pokrzywka

*Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

Niezbyt często: brak łaknienia, dna moczanowa

*Zaburzenia psychiczne*

Często: bezsenność

Niezbyt często: niepokój, zaburzenia lękowe, zespół paniki, splątanie, depresja, nietypowe sny, zaburzenia snu, senność, zaburzenia pamięci

*Zaburzenia ze strony układu nerwowego*

Często: bóle głowy, zawroty głowy

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

#### *Zaburzenia wzroku*

Niezbyt często: nieostre widzenie, piekący/kłujący ból oka, zapalenie spojówek, pogorszenie ostrości wzroku

#### *Zaburzenia ze strony ucha i błędnika*

Niezbyt często: zawroty głowy, szum w uszach

#### *Zaburzenia kardiologiczne*

Niezbyt często: niedociśnienie tętnicze, hipotonia ortostatyczna, ból zamostkowy, dusznica bolesna, blok przedsionkowo-komorowy II stopnia, zdarzenia naczyniowo-mózgowe, zawał serca, kołatania serca, zaburzenia rytmu serca (migotanie przedsionków, bradykardia zatokowa, tachykardia, tachykardia komorowa, migotanie komór)

#### *Zaburzenia naczyniowe*

Niezbyt często: zapalenie naczyń

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

Często: kaszel, zakażenia górnych dróg oddechowych, niedrożność nosa, ostre zapalenie zatok, przewlekłe zapalenie zatok

Niezbyt często: podrażnienie gardła, zapalenie gardła, zapalenie krtani, duszność, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa, nieżyt nosa, obturacja dróg oddechowych

#### *Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego*

Często: bóle brzucha, nudności, biegunka, niestrawność

Niezbyt często: zaparcia, bóle zębów, suchość w jamie ustnej, wzdęcia, zapalenie żołądka, wymioty

#### *Zaburzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych*

Częstość nieznana: zaburzenia czynności wątroby

#### *Zaburzenia ze strony skóry i tkanki podskórnej*

Niezbyt często: wyłysienie, zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, uderzenia gorąca, nadwrażliwość na światło, świąd, wysypka, pokrzywka, potliwość

#### *Zaburzenia ze strony układu mięśniowo – szkieletowego i tkanki łącznej*

Często: kurcze mięśni, bóle pleców, bóle kończyn dolnych, bóle mięśniowe

Niezbyt często: bóle ramion, obrzęki stawów, bóle kolan, bóle mięśniowo - szkieletowe, bóle barku, sztywność stawów, bóle stawów, zapalenie stawów, bóle stawu biodrowego, fibromialgia, osłabienie mięśni

Częstość nieznana: rabdomioliza

#### *Zaburzenia ze strony nerek i dróg moczowych*

Niezbyt często: nocne oddawanie moczu, częstomocz, zakażenie dróg moczowych

#### *Zaburzenia ze strony układu rozrodczego i piersi*

Niezbyt często: obniżenie libido, impotencja

#### *Zaburzenia o charakterze ogólnym i odczyny w miejscu podania leku*

Często: osłabienie, zmęczenie, ból w klatce piersiowej

Niezbyt często: obrzęk twarzy, gorączka

#### *Badania dodatkowe*

Często: hiperkaliemia, niewielkie obniżenie wartości hematokrytu i stężenia hemoglobiny

Niezbyt często: niewielki wzrost stężeń mocznika i kreatyniny w surowicy

Bardzo rzadko: wzrost stężenia enzymów wątrobowych i bilirubiny.

#### Hydrochlorotiazyd

##### *Zaburzenia ze strony krwi i układu chłonnego*

Niezbyt często: agranulocytoza, anemia aplastyczna, anemia hemolityczna, leukopenia, płamica, trombocytopenia

##### *Zaburzenia układu odpornościowego*

Rzadko: reakcja anafilaktyczna

##### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

Niezbyt często: brak łaknienia, hiperglikemia, hiperurykemia, hipokaliemia, hiponatremia

##### *Zaburzenia psychiczne*

Niezbyt często: bezsenność

##### *Zaburzenia ze strony układu nerwowego*

Często: bóle głowy

##### *Zaburzenia wzroku*

Niezbyt często: przejściowo niewyraźne widzenie, widzenie na żółto

##### *Zaburzenia naczyniowe*

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

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

Niezbyt często: niewydolność oddechowa, w tym pneumonitis i obrzęk płuc

##### *Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego*

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

##### *Zaburzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych*

Niezbyt często: żółtaczką (cholestaza wewnątrzwątrobową), zapalenie trzustki

##### *Zaburzenia ze strony skóry i tkanki podskórnej*

Niezbyt często: nadwrażliwość na światło, pokrzywka, toksyczna nekroliza naskórka

##### *Zaburzenia ze strony układu mięśniowo – szkieletowego i tkanki łącznej*

Niezbyt często: kurcze mięśni

##### *Zaburzenia ze strony nerek i dróg moczowych*

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

*Zaburzenia o charakterze ogólnym i odczyny w miejscu podania leku*

Niezbyt często: gorączka, zawroty głowy

#### **4.9 Przedawkowanie**

Brak jest informacji na temat swoistego leczenia przedawkowania preparatu o składzie losartan/+hydrochlorotiazyd. Leczenie ma charakter objawowy i wspomagający. Leczenie produktem zawierającym losartan i hydrochlorotiazyd należy przerwać, po czym należy ściśle obserwować pacjenta. Sugeruje się wywołanie wymiotów w przypadku niedawnego pożycia produktu oraz wyrównanie odwodnienia, zaburzeń równowagi elektrolitowej, śpiączki wątrobowej i hipotonii za pomocą ustalonych procedur.

##### Losartan

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. Najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania byłaby hipotonia i tachykardia; bradykardia mogłaby wystąpić w mechanizmie pobudzenia układu parasympatycznego (nerwu błędnego). W przypadku wystąpienia hipotonii objawowej należy włączyć leczenie objawowe.

Ani losartanu ani jego aktywnego metabolitu nie można usunąć za pomocą hemodializy.

##### Hydrochlorotiazyd

Najczęściej obserwowane dolegliwości i objawy przedawkowania leku wynikają z niedoborów elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia, hiponatremia) i odwodnienia spowodowanych nadmierną diurezą. Jeżeli jednocześnie podawano preparaty naparstnicy, hipokaliemia może nasilać zaburzenia rytmu serca.

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

## **5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II i diuretyki

Kod ATC: C09 DA 01

##### Losartan-Hydrochlorotiazyd

Wykazano, że składniki produktu Losartan+HCT Arrow wykazują działanie addytywne w odniesieniu do obniżania ciśnienia tętniczego krwi, razem obniżając ciśnienie tętnicze krwi w większym stopniu niż każdy ze składników osobno. Uważa się, że efekt ten jest wynikiem komplementarnego działania obu składników. Ponadto, w wyniku działania diuretycznego hydrochlorotiazyd powoduje wzrost aktywności reninowej osocza, wzrost wydzielania aldosteronu, obniżenie stężenia potasu w surowicy oraz wzrost stężenia angiotensyny II. Podanie losartanu blokuje wszystkie znaczące fizjologicznie działania angiotensyny II, a poprzez zahamowanie działania aldosteronu może niwelować utratę potasu związaną z działaniem diuretyku.

Wykazano, że losartan powoduje niewielką przejściową urykozurię. Wykazano, że hydrochlorotiazyd powoduje umiarkowany wzrost stężenia kwasu moczowego; produkt leczniczy złożony zawierający losartan i hydrochlorotiazyd ma tendencję do niwelowania hiperurykემii będącej skutkiem zastosowania diuretyku.

Przeciwnadciśnieniowe działanie produktu leczniczego o składzie losartan+hydrochlorotiazyd utrzymuje się przez okres 24 godzin. W badaniach klinicznych trwających co najmniej 1 rok działanie przeciwnadciśnieniowe preparatu utrzymywało się w okresie kontynuacji leczenia. Mimo znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego, podawanie produktu zawierającego losartan i hydrochlorotiazyd nie miało istotnego klinicznie wpływu na częstość akcji serca. W badaniach klinicznych, po 12 tygodniach leczenia produktem o składzie losartan 50 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg, średnia wartość redukcji rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej, mierzonego tuż przed podaniem kolejnej dawki leku wyniosła do 13,2 mmHg.

Produkt o składzie losartan+hydrochlorotiazyd skutecznie obniża ciśnienie tętnicze u mężczyzn i kobiet, w populacji czarnej i w pozostałych populacjach, zarówno u pacjentów z młodszych grup wiekowych (<65 r.ż.) jak i u pacjentów w podeszłym wieku (≥65 r.ż.), przy czym skutek działania leku obserwuje się we wszystkich stopniach zaawansowania nadciśnienia.

### Losartan

Losartan jest syntetycznym, doustnym antagonistą receptora angiotensyny II (typ AT<sub>1</sub>). Angiotensyna II, związek o silnym działaniu naczynioskurczowym jest podstawowym aktywnym hormonem układu renina – angiotensyna i ważnym czynnikiem w patofizjologii nadciśnienia tętniczego. Angiotensyna II łączy się z receptorem AT<sub>1</sub> występującym w wielu tkankach (np. w mięśniach gładkich naczyń, nadnerczach, nerkach i w sercu), wywołując wiele ważnych reakcji biologicznych, w tym skurcz naczyń i uwolnienie aldosteronu. Angiotensyna II pobudza także proliferację komórek mięśni gładkich.

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

Losartan nie wykazuje działania agonistycznego ani nie blokuje innych receptorów hormonalnych czy kanałów jonowych istotnych z punktu widzenia regulacji procesów w układzie sercowo – naczyniowym. Ponadto losartan nie hamuje ACE (kininaza II), enzymu rozkładającego bradykininę. Zatem nie powoduje nasilenia działań niepożądanych zależnych od bradykininy.

Wyłączenie ujemnego sprzężenia zwrotnego pomiędzy stężeniem angiotensyny II a wydzielaniem reniny prowadzi do podwyższenia aktywności reninowej osocza (PRA). Wzrost PRA prowadzi do wzrostu stężenia angiotensyny II w osoczu. Pomimo tego wzrostu utrzymuje się działanie przeciwnadciśnieniowe leku oraz jego hamujący wpływ na stężenie aldosteronu w osoczu, co wskazuje na skuteczną blokadę receptora angiotensyny II. Po odstawieniu losartanu, wartości PRA i stężenia angiotensyny II w ciągu 3 dni spadały do wartości wyjściowych.

Zarówno losartan jak i jego główny aktywny metabolit wykazują znacznie wyższe powinowactwo do receptora AT<sub>1</sub> niż do receptora AT<sub>2</sub>. Aktywny metabolit losartanu przy tej samej masie jest 10 do 40 razy bardziej aktywny niż losartan.

W badaniu skonstruowanym specjalnie w celu oceny częstości występowania kaszlu u pacjentów leczonych losartanem w porównaniu do pacjentów leczonych inhibitorami ACE, częstość występowania kaszlu zgłaszana przez pacjentów otrzymujących losartan lub hydrochlorotiazyd

była podobna, przy czym była ona znamienne niższa niż w przypadku pacjentów leczonych inhibitorami ACE inhibitor. Ponadto w analizie zbiorczej 16 badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby w grupie 4131 pacjentów, częstość występowania spontanicznie zgłaszanego kaszlu u pacjentów leczonych losartanem była podobna (3,1%) jak w grupie otrzymującej placebo (2,6%) lub hydrochlorotiazyd (4,1%), podczas gdy częstość występowania kaszlu w grupie otrzymującej inhibitory ACE wynosiła 8,8%.

U pacjentów nie chorujących na cukrzycę z nadciśnieniem tętniczym i białkomoczem podanie soli potasowej losartanu spowodowało znaczne ograniczenie białkomoczu, oraz wydalania frakcji albumin i IgG. Losartan utrzymuje wskaźnik filtracji kłębkowej oraz ogranicza frakcję filtracyjną. Na ogół losartan powoduje spadek stężenia kwasu moczowego w surowicy (zwykle do poziomu <0,4 mg/dl) i efekt ten utrzymuje się w przypadku terapii przewlekłej.

Losartan nie ma wpływu na odruchy autonomiczne i nie wykazuje trwałego wpływu na stężenie noradrenaliny w osoczu.

U pacjentów z niewydolnością lewokomorową, losartan w dawkach 25 mg i 50 mg wywierał korzystne skutki hemodynamiczne i neurohormonalne manifestujące się wzrostem wskaźnika sercowego oraz obniżeniem ciśnienia zaklinowania w kapilarach płucnych, obwodowego oporu naczyniowego, średniego obwodowego ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca a także obniżeniem stężeń, odpowiednio, krążącego aldosteronu i noradrenaliny. Występowanie niedociśnienia tętniczego w tej grupie pacjentów z niewydolnością serca wykazywało zależność od dawki.

#### Badania dotyczące nadciśnienia tętniczego

W kontrolowanych badaniach klinicznych, stosowanie losartanu w jednorazowej dawce dziennej u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem samoistnym powodowało istotne statystycznie obniżenie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. Pomiar ciśnienia tętniczego wykonywane 24 godziny po podaniu dawki leku w stosunku do wartości zmierzonych 5 – 6 godzin po podaniu dawki leku wykazały utrzymywanie się obniżenia ciśnienia tętniczego przez 24 godziny; utrzymany był naturalny rytm dobowy. Wielkość efektu obniżenia ciśnienia krwi pod koniec odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami leku wynosiła 70 – 80 % efektu obserwowanego 5-6 godzin po podaniu dawki leku.

Przerwanie podawania losartanu u pacjentów chorujących na nadciśnienie nie powodowało gwałtownego wzrostu wartości ciśnienia tętniczego (efektu odbicia). Mimo znacznego obniżenia ciśnienia krwi, losartan nie wykazywał istotnego klinicznie wpływu na częstość akcji serca.

Losartan wykazuje taką samą skuteczność przeciwnadciśnieniową u mężczyzn i kobiet, jak również w młodszych (poniżej 65 r.ż.) i starszych grupach wiekowych.

#### Badanie LIFE

Badanie LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension; Badanie interwencyjne wykorzystujące losartan, z obniżeniem wartości podwyższonego ciśnienia tętniczego jako punktem końcowym) miało charakter badania randomizowanego z potrójnie ślepa próbą, z aktywnym preparatem kontrolnym i obejmowało 9193 pacjentów w wieku 55 do 80 lat cierpiących na nadciśnienie tętnicze, z udokumentowanym za pomocą badania EKG przerostem lewej komory. Pacjentów randomizowano do grup otrzymujących losartan w dawce 50 mg raz dziennie lub atenolol w dawce 50 mg raz dziennie. Jeżeli nie uzyskano docelowej wartości ciśnienia krwi (<140/90 mmHg) najpierw dodawano hydrochlorotiazyd (12,5 mg), a następnie, w

razie potrzeby, dawkę losartanu lub atenololu podwyższano do 100 mg raz dziennie. W celu uzyskania docelowych wartości ciśnienia tętniczego dodawano w razie potrzeby inne leki przeciwnadciśnieniowe, z wyjątkiem inhibitorów ACE, antagonistów angiotensyny II i beta-blokerów.

Średnia długość okresu obserwacji wyniosła 4,8 lat.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było kryterium złożone obejmujące chorobowość i umieralność sercowo – naczyniową mierzone spadkiem łącznej częstości następujących zdarzeń: zgonu sercowo – naczyniowe, udary mózgu i zawały mięśnia sercowego. W obu grupach ciśnienie tętnicze uległo istotnemu obniżeniu do podobnego poziomu. U pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowny złożony punkt końcowy leczenie losartanem spowodowało obniżenie ryzyka o 13,0% ( $p=0,021$ , 95 % przedział ufności 0,77-0,98) w porównaniu z atenololem. Należy to przypisać głównie obniżeniu częstości występowania udarów mózgu. Leczenie losartanem powodowało obniżenie ryzyka wystąpienia udaru o 25% w stosunku do leczenia atenololem ( $p=0,001$ ; 95% przedział ufności 0,63-0,89). Badane grupy nie różniły się znamienne pod względem częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo naczyniowych oraz częstości występowania zawału mięśnia sercowego.

### Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd należy do diuretyków tiazydowych. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego diuretyków tiazydowych nie jest całkowicie jasny. Tiazidy wpływają na nerkowe mechanizmy kanalikowej reabsorpcji elektrolitów, bezpośrednio zwiększają wydzielenie sodu i chlorków w niemal równoważnych ilościach. Działanie diuretyczne hydrochlorotiazylu powoduje obniżenie objętości osocza, podwyższenie aktywności reninowej osocza oraz wzrost wydzielania aldosteronu, a w konsekwencji wzrost utraty potasu i dwuwęglanów z moczem oraz obniżenie stężenia potasu w surowicy. W połączeniu renina - aldosteron pośredniczy angiotensyna II, zatem jednoczesne podawanie hydrochlorotiazylu i antagonisty receptora angiotensyny II będzie odwracać tendencję do utraty potasu związanej z diuretykami tiazydowymi.

Po podaniu doustnym, diureza rozpoczyna się w ciągu 2 godzin, osiąga szczyt po około 4 godzinach i utrzymuje się około 6 do 12 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się do 24 godzin.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Absorpcja

#### *Losartan*

Po podaniu doustnym, losartan dobrze się wchłania i podlega metabolizmowi pierwszego przejścia, którego wynikiem jest aktywny metabolit w postaci kwasu karboksylowego i inne metabolity nieaktywne. Ogólnoustrojowa biodostępność tabletek losartanu wynosi około 33%. Średnie szczytowe stężenia losartanu i jego aktywnego metabolitu osiągane są, odpowiednio, w ciągu 1 godziny i w ciągu 3-4 godzin. Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu podawania leku ze standardowym posiłkiem na profil stężeń losartanu w osoczu.

### Dystrybucja

#### *Losartan*

Zarówno losartan jak i jego aktywny metabolit w  $\geq 99\%$  związane są z białkami osocza, głównie albuminami. Objętość dystrybucji losartanu wynosi 34 litry. Badania na szczurach wskazują, że losartan bardzo słabo (jeżeli w ogóle) przekracza barierę krew-mózg.

#### *Hydrochlorotiazyd*

Hydrochlorotiazyd przekracza barierę łożyskową i jest wydzielany do mleka matki karmiącej, natomiast nie przechodzi przez barierę krew-mózg.

#### Biotransformacja

##### *Losartan*

Około 14% dawki losartanu podanej dożylnie lub doustnie przekształca się do jego aktywnego metabolitu. Po doustnym i dożylnym podaniu soli potasowej losartanu znakowanej węglem  $^{14}\text{C}$ , krążąca radioaktywność osocza przypisywana jest głównie losartanowi i jego aktywnemu metabolitowi. U około jednego procenta badanych osób obserwuje się minimalną konwersję losartanu do jego aktywnego metabolitu.

Oprócz metabolitu aktywnego powstają metabolity nieaktywne, w tym dwa główne metabolity powstające na drodze hydroksylacji butylowego łańcucha bocznego oraz mniej istotny metabolit, glukuronid N-2 tetrazolu.

#### Eliminacja

##### *Losartan*

Klirens osoczowy losartanu i jego aktywnego metabolitu wynosi, odpowiednio około 600 ml/min i 50 ml/min. Klirens nerkowy losartanu i jego aktywnego metabolitu wynosi, odpowiednio 74 ml/min i 26 ml/min. Po doustnym podaniu losartanu około 4% dawki leku wydala się z moczem w postaci niezmienionej, a około 6% dawki wydziela się z moczem w postaci aktywnego metabolitu. Farmakokinetyka losartanu i jego aktywnego metabolitu mają charakter liniowy dla soli potasowej losartanu w dawkach do 200 mg.

Po podaniu doustnym, stężenia losartanu i jego aktywnego metabolitu w osoczu maleją według krzywych wielowykładniczych, z końcowym okresem półtrwania wynoszącym, odpowiednio, około 2 godziny i 6-9 godzin. W przypadku podawania leku raz dziennie w dawce 100 mg nie stwierdza się istotnej kumulacji w osoczu ani losartanu, ani jego aktywnego metabolitu.

Eliminacja losartanu odbywa się zarówno drogami żółciowymi, jak i przez układ moczowy. U ludzi, po podaniu doustnej dawki losartanu znakowanego węglem  $^{14}\text{C}$  około 35% radioaktywności gromadzi się w moczu, a 58% - w stolcu.

#### *Hydrochlorotiazyd*

Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany i ulega szybkiej eliminacji przez nerki. W wyniku kontrolowania stężeń leku w osoczu przez co najmniej 24 godziny stwierdzono, że okres półtrwania leku w osoczu waha się od 5,6 do 14,8 godzin. W ciągu 24 godzin eliminacji ulega co najmniej 61% podanej dawki doustnej w postaci niezmienionej.

#### Charakterystyka leku zastosowanego u pacjentów

##### *Produkt o składzie losartan+hydrochlorotiazyd*

Stężenia losartanu i jego aktywnego metabolitu w osoczu oraz absorpcja hydrochlorotiazidu u pacjentów z nadciśnieniem w podeszłym wieku nie różnią się istotnie od wartości stwierdzanych u młodych pacjentów cierpiących na nadciśnienie.

#### *Losartan*

Po doustnym podaniu leku pacjentom z łagodną lub umiarkowaną poalkoholową marskością wątroby, stężenia losartanu i jego aktywnego metabolitu w osoczu były, odpowiednio, 5 razy i 1,7 razy wyższe od wartości stwierdzanych u młodych ochotników płci męskiej.

Ani losartanu ani jego aktywnego metabolitu nie można usunąć za pomocą hemodializy.

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

W oparciu o konwencjonalne badania ogólnych właściwości farmakologicznych, genotoksyczności i potencjału rakotwórczego, dane przedkliniczne nie wykazały szczególnego ryzyka stosowania leku u ludzi. Potencjał toksyczności produktu złożonego zawierającego losartan i hydrochlorotiazyd oceniano w badaniach nad toksycznością przewlekłego stosowania leku trwających do 6 miesięcy u szczurów i psów po podaniu doustnym, przy czym zmiany obserwowane w tych badaniach nad produktem złożonym wywoływane były głównie przez losartan. Podanie produktu o składzie losartan+hydrochlorotiazyd powodowało spadek wartości parametrów czerwonych (liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny, wartość hematokrytu), wzrost stężenia azotu mocznika w surowicy, obniżenie masy serca (bez korelacji histologicznych) oraz zmiany w przewodzie pokarmowym (zmiany w obrębie błony śluzowej, owrzodzenia, nadżerki, krwotoki). Nie stwierdzono teratogenności leku u szczurów i królików leczonych produktem złożonym zawierającym losartan i hydrochlorotiazyd. W przypadku podawania leku samicom szczurów przed zajściem w ciążę i w czasie ciąży obserwowano toksyczność leku w stosunku do płodu manifestującą się rozwojem dodatkowych żeber w pokoleniu F<sub>1</sub>. Podobnie jak w przypadku badań nad samodzielnym zastosowaniem losartanu, w przypadku podawania produktu o składzie losartan+hydrochlorotiazyd samicom szczura w zaawansowanej ciąży i/lub w okresie karmienia obserwowano działania niepożądane u płodów i osesków, w tym toksyczność dla nerek i przypadki obumarcia płodu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna  
Skrobia żelowana, kukurydziana  
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)  
Magnezu stearynian

#### Otoczka

*Opadry White 20A18334 o składzie:*  
Hydroksypropyloceluloza  
Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

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

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 112 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

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

Arrow Poland S.A.  
Al. Jana Pawła II 23  
00-854 Warszawa  
Polska

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

Nr pozwolenia: 16285

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

14.12.2009

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

01.04.2011