CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sortabax HCT, 100 mg + 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg losartanu potasu i 25 mg hydrochlorotiazydu

Substancje pomocnicze: 225 mg laktozy i 0,30 mg lecytyny sojowej na tabletkę powlekaną.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Żółte, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem ‘LH2’ na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Połączenie losartan/hydrochlorotiazyd jest wskazane w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą monoterapii losartanem lub hydrochlorotiazydem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania:
Tabletkę należy połykać popijając wystarczającą ilością płynu (np. jedną szklanką wody).

Tabletkę można przyjmować niezależnie od posiłków.

Leczenie skojarzone:
Połączenie losartan/hydrochlorotiazyd można stosować jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Połączenia losartan/hydrochlorotiazyd nie należy stosować jako leczenia początkowego, lecz u pacjentów, których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas leczenia tylko losartanem potasu lub tylko hydrochlorotiazydem.
Zalecane jest stopniowe zwiększanie dawki poszczególnych składników (tj. losartanu i hydrochlorotiazydu).

W razie istnienia wskazań klinicznych u pacjentów, u których nie uzyskano zadowalającej kontroli ciśnienia tętniczego, można wziąć pod uwagę bezpośrednie przejście z monoterapii na produkt złożony.

Zwykle stosowana dawka podtrzymująca, to jedna tabletka produktu losartan/hydrochlorotiazyd 50 mg + 12,5 mg raz na dobę. U pacjentów, u których nie uzyskano dostatecznej odpowiedzi na leczenie,

dawkę można zwiększyć do jednej tabletki złożonej losartan/hydrochlorotiazyd 100 mg+25 mg raz na dobę. Dawka maksymalna, to jedna tabletka złożona losartan/hydrochlorotiazyd 100 mg+25 mg raz na dobę. Na ogół działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu trzech do czterech tygodni od rozpoczęcia leczenia.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i u pacjentów hemodializowanych:
Nie ma konieczności modyfikacji dawki początkowej u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (tj. klirens kreatyniny 30-50 ml/min). Nie zaleca się stosowania tabletek złożonych losartan/hydrochlorotiazyd u pacjentów hemodializowanych. Tabletek złożonych losartan/hydrochlorotiazyd nie należy stosować u pacjentów ciężkim z zaburzeniem czynności nerek (tj. klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową:
Przed zastosowaniem tabletek złożonych losartan/hydrochlorotiazyd należy wyrównać niedobór płynów i/lub sodu.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby:
Stosowanie połączenia losartan/hydrochlorotiazyd jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku:
Zazwyczaj nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u dzieci i młodzieży (<18 lat):
Brak doświadczeń u dzieci i młodzieży. Dlatego połączenia losartan/hydrochlorotiazyd nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na losartan, pochodne sulfonamidów (jak hydrochlorotiazyd), orzeszki ziemne lub olej sojowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Oporna na leczenie hiperkaliemia i lub hiperkalcemia
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby; cholestaza oraz obturacja dróg żółciowych
- Oporna na leczenie hiponatremia
- Objawowa hiperurykemia/dna moczanowa
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.4 i 4.6)
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (tj. klirens kreatyniny <30 ml/min)
- Bezmocz

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Losartan

Obrzęk naczynioruchowy

Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka) powinni być pod ścisłą obserwacją (patrz punkt 4.8).

Niedociśnienie i zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej

Objawowe niedociśnienie, szczególnie po podaniu pierwszej dawki, może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) z niedoborem sodu w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia ilości soli w diecie, biegunki lub wymiotów. Takie niedobory należy wyrównać przed podaniem połączenia losartan potasu/hydrochlorotiazyd (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

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

Jednoczesne stosowanie połączenia losartan/hydrochlorotiazyd i leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu oraz zamienników soli zawierających potas nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenie czynności nerek

W wyniku zahamowania aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron zanotowano przypadki zaburzeń czynności nerek, w tym niewydolności nerek (szczególnie u pacjentów, u których czynność nerek była zależna od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, takich jak pacjenci z ciężką niewydolnością serca lub wcześniej istniejącym zaburzeniem czynności nerek).

Podobnie jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, również u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej nerki obserwowano wzrost stężenia mocznika we krwi oraz kreatyniny w surowicy; tego rodzaju zaburzenia czynności nerek mogą być odwracalne po przerwaniu leczenia. Należy zachować ostrożność stosując losartan u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej nerki.

Przeszczep nerki

Brak doświadczeń u pacjentów po niedawno przebytym przeszczepie nerki.

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z aldosteronizmem pierwotnym zazwyczaj nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające przez hamowanie aktywności układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania połączenia losartan/hydrochlorotiazyd.

Choroba niedokrwienna serca i choroby naczyniowo-mózgowe

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

Niewydolność serca

U pacjentów z niewydolnością serca, z prawidłową lub zaburzoną czynnością nerek, istnieje - tak jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna – ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i (często ostrej) niewydolności nerek.

Zwężenie zastawki aortalnej idwudzielnej, 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.

Różnice etniczne

Podobnie jak w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, losartan i inne leki grupy antagonistów angiotensyny są wyraźnie mniej skuteczne w obniżaniu ciśnienia tętniczego u osób rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania nadciśnienia niskoreninowego w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Ciąża

Połączenia losartan/hydrochlorotiazyd nie należy wprowadzać do leczenia podczas ciąży. U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zmienić terapię na alternatywne metody leczenia przeciwnadciśnieniowego, dla których ustalony jest profil bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży, chyba, że dalsze leczenie połączeniem losartan/hydrochlorotiazyd uważane jest za niezbędne. W razie rozpoznania ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie połączenia losartan/hydrochlorotiazyd oraz, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

<u>Hydrochlorotiazyd</u>

Niedociśnienie i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej:
Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, u niektórych pacjentów może wystąpić objawowe niedociśnienie. Pacjentów należy obserwować, czy nie wystąpiły kliniczne objawy zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej, np. zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej, hiponatremia, zasadowica hipochloremiczna, hipomagnezemia lub hipokalemia, które mogą wystąpić przy współistniejącej biegunce lub wymiotach. U tych pacjentów należy odpowiednio często przeprowadzać kontrolę stężenia elektrolitów w surowicy krwi. U pacjentów z obrzękami, w czasie upalnej pogody, może wystąpić hiponatremia z rozcieńczenia.

Wpływ na metabolizm i układ wewnątrzwydzielniczy:

Stosowanie tiazydów może powodować pogorszenie tolerancji glukozy. Konieczne może być dostosowanie dawki środków przeciwcukrzycowych, w tym insuliny (patrz punkt 4.5). Podczas leczenia tiazydami może ujawnić się cukrzyca utajona.

Tiazydy mogą zmniejszać stopień wydalania wapnia z moczem oraz powodować przejściowy i niewielki wzrost stężenia wapnia w surowicy krwi. Znacząca hiperkalcemia może się pojawić u pacjentów z utajoną nadczynnością przytarczyc. Leczenie tiazydami należy przerwać przed wykonaniem badania czynności przytarczyc.

Leczenie moczopędne tiazydami może powodować wzrost stężenia cholesterolu i trójglicerydów.

U niektórych chorych leczenie tiazydami może prowadzić do hiperurykemii i/ (lub) dny moczanowej. Ponieważ losartan zmniejsza stężenie kwasu moczowego, stosowanie losartanu w połączeniu z hydrochlorotiazydem powoduje zmniejszenie hiperurykemii wywołanej przez leki moczopędne.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Połączenie losartan/hydrochlorotiazyd jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3 i 5.2).

Inne

U pacjentów otrzymujących tiazydy mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości zarówno w przypadku obecności jak i braku reakcji uczuleniowych lub astmy oskrzelowej w wywiadzie. Po zastosowaniu tiazydów opisywano przypadki zaostrzenia lub ujawnienia układowego tocznia rumieniowatego.

Substancja pomocnicza
Produkt leczniczy zawiera laktozę.

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy (patrz punkt 6.1).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Losartan

Wykazano, że ryfampicyna i flukonazol zmniejszają stężenie czynnego metabolitu. Nie zbadano znaczenia klinicznego tych interakcji.

Tak jak w przypadku innych leków blokujących angiotensynę II lub jej działanie, jednoczesne stosowanie innych leków zatrzymujących potas w organizmie (np. spironolaktonu, triamterenu, amilorydu), suplementów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, może prowadzić do wzrostu stężenia potasu w surowicy krwi. Leczenie skojarzone tego typu nie jest zalecane.

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 z lekami z grupy NLPZ (tj. selektywnymi inhibitorami COX-2, kwasem acetylosalicylowym w dawkach przeciwzapalnych) oraz nieselektywnymi lekami z grupy NLPZ może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i leków z grupy NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym możliwość wystąpienia ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi, w szczególności u pacjentów z uprzednio zaburzoną czynnością nerek. Takie połączenie należy stosować z zachowaniem ostrożności, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni; należy zwrócić uwagę na czynność nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i w późniejszym okresie.

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

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 zmniejszenie ciśnienia krwi, może zwiększyć ryzyko niedociśnienia.

Hydrochlorotiazyd

Następujące leki mogą wykazywać interakcje w razie ich jednoczesnego podawania z tiazydowymi lekami moczopędnymi:

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

Leki przeciwcukrzycowe (środki doustne oraz insulina):
Stosowanie leków z grupy tiazydów może wpływać na tolerancję glukozy. Konieczne może być dostosowanie dawki leku przeciwcukrzycowego. Metforminę należy stosować ostrożnie z uwagi na ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej związane z możliwością czynnościowej niewydolności nerek wywołane hydrochlorotiazydem.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe:
Działanie addycyjne.

Cholestyramina i żywice kolestypolu:
W obecności żywic jonowymiennych dochodzi do zaburzenia wchłaniania hydrochlorotiazydu. Pojedyncze dawki cholestyraminy lub żywic kolestypolu wiążą hydrochlorotiazyd oraz zmniejszają jego wchłanianie z przewodu pokarmowego o odpowiednio do 85% i 43%.

Kortykosteroidy, ACTH:
Nasilenie niedoboru elektrolitów, w szczególności hipokaliemia.

Aminy presyjne (np. adrenalina):
Możliwa zmniejszona odpowiedź na aminy presyjne, jednakże nie w stopniu, który wykluczałby ich stosowanie.

Środki zwiotczające mięśnie szkieletowe, niedepolaryzujące (np. tubokuraryna):
Możliwe zwiększenie reakcji na środki zwiotczające mięśnie.

Lit:
Środki moczopędne zmniejszają klirens nerkowy litu i znacznie zwiększają ryzyko toksycznego działania litu; jednoczesne stosowanie nie jest zalecane.

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny moczanowej (probenecyd, sulfinpyrazon i allopurynol):
Może być konieczna modyfikacja dawkowania leków urykozurycznych, ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpyrazonu. Jednoczesne stosowanie z lekami z grupy tiazydów może zwiększyć częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

Leki przeciwcholinergiczne (np. atropina, biperyden):
Zwiększenie dostępności biologicznej leków moczopędnych z grupy tiazydów poprzez zmniejszenie motoryki żołądkowo-jelitowej oraz szybkości opróżniania żołądka.

Leki cytotoksyczne (np. cyklofosfamid, metotreksat):
Leki z grupy tiazydów mogą zmniejszać wydalanie przez nerki cytotoksycznych produktów leczniczych oraz nasilać ich działanie hamujące czynność szpiku.

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

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

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

Glikozydy naparstnicy:
Powodowany przez leki z grupy tiazydów niedobór potasu we krwi lub niedobór magnezu we krwi może ułatwiać wystąpienie zaburzeń rytmu serca indukowanych glikozydami naparstnicy.

Produkty lecznicze, na które wpływają zaburzenia równowagi potasu w surowicy krwi:
Zalecane jest okresowe kontrolowanie stężenia potasu w surowicy krwi oraz badanie EKG w przypadku stosowania połączenia losartan/hydrochlorotiazyd z produktami leczniczymi, na które wpływają zaburzenia równowagi potasu w surowicy krwi (np. glikozydami naparstnicy i lekami przeciwarytmicznymi) oraz z następującymi, powodującymi wielokształtny częstoskurcz komorowy (torsades de pointes) produktami leczniczymi (w tym niektórymi lekami przeciwarytmicznymi), gdyż hipokalemia jest czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu tego typu częstoskurczu.

- leki przeciwarytmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dizopyramid).
- leki przeciwarytmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutylid).
- niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna, chlorpromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpiryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol).
- inne (np.: beprydyl, cisapryd, difemanyl, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, terfenadyna, winkamina podawana dożylnie).

Sole wapnia:
Leki moczopędnie z grupy tiazydów mogą powodować hiperkalcemię z powodu zmniejszonego wydalania wapnia. W przypadku konieczności stosowania suplementów wapnia, należy kontrolować stężenie wapnia w surowicy krwi oraz odpowiednio dostosować dawkowanie wapnia.

Interakcje w zakresie badań laboratoryjnych:
Z uwagi na ich wpływ na metabolizm wapnia, tiazydy mogą zaburzać wyniki badań czynności przytarczyc (patrz punkt 4.4).

Karbamazepina:
Ryzyko objawowej hiponatremii. Konieczna jest kliniczna i biologiczna kontrola.

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

Przed podaniem takich środków należy odpowiednio nawodnić pacjentów.

Amfoterycyna B (pozajelitowo), kortykosteroidy, ACTH lub pobudzające leki przeczyszczające:
Hydrochlorotiazyd może zwiększyć zaburzenia elektrolitowe, zwłaszcza hipokaliemię.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża
Stosowanie połączenia losartan/hydrochlorotiazyd nie jest zalecane podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4).

Stosowanie połączenia losartan/hydrochlorotiazyd jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3. i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka wpływu teratogennego po zastosowaniu inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednak nie można wykluczyć nieznacznego

zwiększenia ryzyka. Pomimo braku kontrolowanych danych epidemiologicznych dotyczących ryzyka w odniesieniu do inhibitorów receptora angiotensyny II (AIIRA), podobne ryzyko może być związane z tą grupą leków. U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zmienić terapię na alternatywne metody leczenia przeciwnadciśnieniowego, dla których ustalony jest profil bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży, chyba, że dalsze leczenie lekiem z grupy ARB uważane jest za niezbędne. W razie rozpoznania ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie połączenia losartan/hydrochlorotiazyd oraz, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie.

Ekspozycja na leczenie połączeniem losartan/hydrochlorotiazyd podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje u człowieka wystąpienie toksyczności dla płodu (zmniejszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz toksyczności u noworodków (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz też punkt 5.3).
W razie ekspozycji na połączenie losartan/hydrochlorotiazyd od drugiego trymestru ciąży, zalecana jest ultradźwiękowa kontrola czaszki oraz czynności nerek .
Niemowlęta, których matki stosowały połączenie losartan/hydrochlorotiazyd należy ściśle obserwować w kierunku wystąpienia niedociśnienia (patrz też punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd jest wydzielany z mlekiem matki w małych ilościach. Tiazydy podawane w dużych dawkach poprzez nasilenie diurezy mogą hamować laktację. Stosowanie połączenia losartan/hydrochlorotiazyd w okresie karmienia piersią nie jest zalecane. Jeżeli połączenie losartan/hydrochlorotiazyd jest stosowane w okresie karmienia piersią, należy stosowac jak najniższe dawki.

Laktacja
Z uwagi na brak danych dotyczących stosowania połączenia losartan/hydrochlorotiazyd w okresie karmienia piersią, połączenie losartan/hydrochlorotiazyd nie jest zalecane i należy stosować alternatywne terapie o lepiej ustalonych profilach bezpieczeństwa w okresie laktacji, szczególnie w przypadku karmienia noworodków lub wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

Jednakże, podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn, należy pamiętać o możliwości sporadycznego wystąpienia zawrotów głowy lub senności w trakcie leczenia przeciwnadciśnieniowego, zwłaszcza na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki.

4.8 Działania niepożądane

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

Bardzo często (≥1/10)
Często (≥1/100 do <1/10)
Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
Bardzo rzadko (<1/10 000)
Nieznana: (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W badaniach klinicznych z zastosowaniem tabletek zawierających połączenie soli losartanu potasu i hydrochlorotiazydu nie obserwowano działań niepożądanych właściwych dla tego połączenia leków. Działania niepożądane ograniczały się do tych, które obserwowano wcześniej po zastosowaniu soli losartanu potasu i (lub) hydrochlorotiazydu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących nadciśnienia pierwotnego, zawroty głowy były jedynym działaniem niepożądanym zgłaszanym jako związane z lekiem. Występowały one z częstością większą niż w grupie placebo, u co najmniej 1% pacjentów leczonych połączeniem losartanu potasu i hydrochlorotiazydu.

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Rzadko: zapalenie wątroby

Badania diagnostyczne
Rzadko: hiperkaliemia, zwiększenie aktywności AlAT

Dodatkowe działania niepożądane obserwowane dla jednego z poszczególnych składników i mogące być potencjalnymi działaniami niepożądanymi dla połączenia losartanu potasu/ hydrochlorotiazydu to:

Losartan

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Niezbyt często: niedokrwistość, plamica Schönleina-Henocha, wybroczyny, hemoliza

Zaburzenia układu immunologicznego
Rzadko: reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Niezbyt często: anoreksja, dna moczanowa

Zaburzenia psychiczne
Często: bezsenność
Niezbyt często: niepokój, zaburzenia lękowe, napady paniki, splątanie, depresja, niezwykłe sny, zaburzenia snu, senność, zaburzenia pamięci

Zaburzenia układu nerwowego
Często: ból głowy, zawroty głowy
Niezbyt często: nerwowość, parestezje, neuropatia obwodowa, drżenie, migrena, omdlenie

Zaburzenia oka
Niezbyt często: niewyraźne widzenie, pieczenie/kłucie w oku, zapalenie spojówek, zmniejszenie ostrości widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika
Niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szumy uszne

Zaburzenia serca
Niezbyt często: niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, ból zamostkowy, dławica piersiowa, blok AV stopnia II, udar naczyniowy mózgu, zawał mięśnie sercowego, kołatanie serca, niemiarowość (migotanie przedsionków, rzadkoskurcz zatokowy, częstoskurcz, częstoskurcz komorowy, migotanie komór)

Zaburzenia naczyniowe
Niezbyt często: zapalenie naczyń

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Często: kaszel, zakażenie górnych dróg oddechowych, przekrwienie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok, zaburzenie zatok

Niezbyt często: uczucie dyskomfortu w gardle, zapalenie gardła, zapalenie krtani, duszność, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa, katar, przekrwienie dróg oddechowych

Zaburzenia żołądka i jelit
Często: ból brzucha, nudności, biegunka, niestrawność
Niezbyt często: zaparcia, ból zębów, suchość błon śluzowych jamy ustnej, wzdęcia, zapalenie żołądka, wymioty

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Nieznana: zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Niezbyt często: łysienie, zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, uderzenia gorąca z zaczerwienieniem, wrażliwość na światło, świąd, wysypka, pokrzywka, poty

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Często: kurcze mięsni, ból pleców, ból nóg, ból mięsni
Niezbyt często: ból ramion, obrzęk stawów, ból w kolanie, ból mięśniowo-szkieletowy, ból barku, sztywność, ból stawów, zapalenie stawów, ból biodra, fibromyalgia, osłabienie mięsni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Niezbyt często: nykturia, częste oddawanie moczu, zakażenie dróg moczowych

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
Niezbyt często: obniżony popęd płciowy, impotencja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Często: osłabienie, zmęczenie, ból w klatce piersiowej
Niezbyt często: obrzęk twarzy, gorączka

Badania diagnostyczne
Często: hiperkaliemia, nieznaczne zmniejszenie hematokrytu i stężenia hemoglobiny
Niezbyt często: nieznacznie zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy krwi
Bardzo rzadko: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny.

<u>Hydrochlorotiazyd</u>

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Niezbyt często: agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, zmniejszenie liczby krwinek białych we krwi, plamica, małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego
Rzadko: reakcje anafilaktyczne

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Niezbyt często: anoreksja, hiperglikemia, hiperurykemia, hipokalemia, hiponatremia

Zaburzenia psychiczne
Niezbyt często: bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego
Często: ból głowy

Zaburzenia oka
Niezbyt często: przemijające niewyraźne widzenie, widzenie na żółto

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

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Niezbyt często: niewydolność oddechowa, w tym zapalenie płuc oraz obrzęk płuc

Zaburzenia żołądka i jelit
Niezbyt często: zapalenie ślinianki, skurcze, podrażnienie żołądka, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Niezbyt często: żółtaczka (cholestaza wewnątrzwątrobowa), zapalenie trzustki

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Niezbyt często: wrażliwość na światło, pokrzywka, martwica toksyczno-rozpływna naskórka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Niezbyt często: kurcze mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Niezbyt często: cukromocz, śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Niezbyt często: gorączka, zawroty głowy

4.9 Przedawkowanie

Brak odpowiednich danych dotyczących leczenia przedawkowania połączeniem losartan/hydrochlorotiazyd. Leczenie ma charakter objawowy i podtrzymujący. Należy przerwać leczenie połączeniem losartan/hydrochlorotiazyd i uważnie obserwować pacjenta. Zalecane postępowanie lecznicze obejmuje wywołanie wymiotów we wczesnym okresie po przedawkowaniu, skorygowanie odwodnienia, zaburzeń równowagi elektrolitowej, śpiączki wątrobowej oraz niedociśnienia z wykorzystaniem standardowych procedur. W razie wystąpienia niedociśnienia objawowego, należy zastosować leczenie podtrzymujące.

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

Losartan

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. Najbardziej prawdopodobnymi objawami przedawkowania są niedociśnienie i tachykardia; bradykardia może wystąpić w wyniku pobudzenia układu przywspółczulnego (nerwu błędnego).

Hydrochlorotiazyd

Najczęstsze podmiotowe i przedmiotowe objawy przedawkowania były spowodowane niedoborem elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia, hiponatremia) i odwodnieniem w wyniku zwiększonej diurezy. Jeśli pacjent przyjmuje również naparstnicę, hipokaliemia może nasilać zaburzenia rytmu serca.

Nie ustalono stopnia, w jakim hydrochlorotiazyd jest usuwany z organizmu podczas hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna Antagoniści angiotensyny II i leki moczopędne
Kod ATC: C09C A01

Losartan i hydrochlorotiazyd

Składniki tabletki złożonej losartan/hydrochlorotiazyd wykazują działanie addycyjne w obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi, obniżając ciśnienie tętnicze w większym stopniu niż każdy ze składników oddzielnie. Wydaje się, że efekt ten wynika z wzajemnie uzupełniających się mechanizmów działania obydwu składników. Ponadto, dzięki działaniu moczopędnemu, hydrochlorotiazyd zwiększa aktywność reninową osocza, zwiększa wydzielanie aldosteronu, zmniejsza stężenie potasu w surowicy i zwiększa stężenie angiotensyny II. Podawanie losartanu blokuje znaczące pod względem fizjologicznym działanie angiotensyny II i poprzez hamowanie aldosteronu może zmniejszać utratę potasu związaną z działaniem leku moczopędnego.

Wykazano, że losartan łagodnie i przejściowo zwiększa wydalanie kwasu moczowego z moczem. Hydrochlorotiazyd powoduje umiarkowane zwiększenie wydalania kwasu moczowego; skojarzenie losartanu z hydrochlorotiazydem łagodzi hiperurykemię wywołaną lekami moczopędnymi.

Działanie przeciwnadciśnieniowe połączenia losartan/hydrochlorotiazyd utrzymywało się przez 24 godziny. W badaniach klinicznych trwających co najmniej rok działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymywało się w trakcie długotrwałego leczenia. Pomimo znaczącego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, podawanie połączenia losartan/hydrochlorotiazyd nie miało klinicznie znaczącego wpływu na częstość rytmu serca. W badaniach klinicznych, po 12 tygodniach leczenia 50 mg losartanu/12,5 mg hydrochlorotiazydu, rozkurczowe ciśnienie krwi w okresie najmniejszego stężenia w osoczu mierzone w pozycji siedzącej uległo obniżeniu o średnio do 13,2 mm Hg.

Połączenie losartan/hydrochlorotiazyd jest skuteczne w obniżaniu ciśnienia krwi u mężczyzn i kobiet, pacjentów rasy czarnej oraz pacjentów innych ras, jak również u pacjentów młodszych (< 65 lat) i starszych (>65 lat) i jest skuteczne w nadciśnieniu każdego stopnia.

Losartan

Losartan jest syntetycznym, stosowanym doustnie antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT_1). Angiotensyna II, lek o silnym działaniu zwężającym naczynia krwionośne jest głównym czynnym hormonem układu renina-angiotensyna oraz ważnym czynnikiem biorącym udział w patofizjologii nadciśnienia tętniczego. Angiotensyna II wiąże się z receptorami AT_1 występującymi w wielu tkankach (np. mięśniach gładkich naczyń, nadnerczach, nerkach i sercu) i wywołuje wiele znaczących reakcji biologicznych, w tym zwężenie naczyń i uwalnianie aldosteronu. Angiotensyna II pobudza również proliferację komórek w mięśniach gładkich. Losartan wybiórczo blokuje receptor AT_1. W badaniach *in vitro* i *in vivo* losartan i jego aktywny farmakologicznie metabolit kwasu karboksylowego E-3174, blokują wszystkie fizjologicznie istotne działania angiotensyny II, bez względu na miejsce lub szlak jej syntezy.

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

Podczas podawania losartanu, usunięcie ujemnego sprzężenia zwrotnego między angiotensyną II i wydzielaniem reniny prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (PRA). Zwiększenie PRA powoduje zwiększenie stężenia angiotensyny II w osoczu. Jednak, pomimo tego, utrzymuje się działanie przeciwnadciśnieniowe i obniżone stężenie aldosteronu w osoczu, co wskazuje na skuteczną blokadę receptora angiotensyny II. Po zakończeniu leczenia losartanem wartości PRA i stężenie angiotensyny II wracają w ciągu 3 dni do wartości początkowych.

Zarówno losartan jak i jego główny czynny metabolit, wykazują znacznie większe powinowactwo do receptora AT1 niż do receptora AT2. Czynny metabolit jest 10 do 40 razy bardziej skuteczny niż losartan przy porównaniu takiej samej masy obu substancji.

W badaniu zaplanowanym w celu określenia częstości występowania kaszlu u pacjentów leczonych losartanem w porównaniu do pacjentów leczonych inhibitorami ACE, częstość występowania kaszlu zgłaszanego przez pacjentów leczonych losartanem lub hydrochlorotiazydem była porównywalna i znacząco niższa niż w grupie pacjentów leczonych inhibitorami ACE. Ponadto, w analizie ogólnej 16 badań z podwójnie ślepą próbą obejmujących 4131 pacjentów, częstość spontanicznego zgłaszania kaszlu w grupie pacjentów leczonych losartanem była podobna (3,1%) jak w grupie pacjentów otrzymujących placebo (2,6%) lub w grupie przyjmującej hydrochlorotiazyd (4,1%), podczas gdy w grupie pacjentów leczonych inhibitorami ACE wynosiła 8,8%.

U pacjentów z nadciśnieniem i białkomoczem bez współistniejącej cukrzycy, podawanie losartanu potasu powoduje znaczące zmniejszenie białkomoczu, wydalania frakcji albumin i IgG. Losartan nie wpływa na wskaźnik przesączania kłębuszkowego i zmniejsza frakcję filtracyjną. Na ogół losartan powoduje zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy (zwykle < 0,4 mg/dL), które utrzymywało się podczas długotrwałego leczenia.

Losartan nie wpływa na czynności autonomicznego układu nerwowego i nie wywiera trwałego wpływu na stężenie noradrenaliny w osoczu.

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

Badania dotyczące nadciśnienia tętniczego

W kontrolowanych badaniach klinicznych podawanie losartanu raz na dobę pacjentom z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym o nasileniu łagodnym do umiarkowanego spowodowało statystycznie istotne zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi. Porównanie ciśnienia tętniczego mierzonego 24 godziny po podaniu leku z ciśnieniem mierzonym 5-6 godzin po podaniu leku wykazało, że zmniejszenie ciśnienia tętniczego utrzymuje się przez 24 godziny; naturalny rytm dobowy był zachowany. Obniżenie ciśnienia pod koniec przerwy między dawkami stanowiło około 70-80% działania stwierdzonego po 5-6 godzinach po przyjęciu dawki.

Zaprzestanie przyjmowania losartanu nie spowodowało nagłego podwyższenia ciśnienia tętniczego („efektu odbicia") u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Pomimo znaczącego obniżenia ciśnienia tętniczego, stosowanie losartanu nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na częstość akcji serca.

Losartan jest jednakowo skuteczny u mężczyzn i kobiet oraz pacjentów młodszych (w wieku poniżej 65 lat) i pacjentów starszych (> 65 lat) z nadciśnieniem.

Badanie LIFE

Badanie LIFE (*ang. **L**osartan **I**ntervention **F**or **E**ndpoint reduction in hypertension*) było randomizowanym, przeprowadzonym z zastosowaniem potrójnie ślepej próby, aktywnie kontrolowanym badaniem w grupie 9193 pacjentów z nadciśnieniem w wieku od 55 do 80 lat z przerostem lewej komory sercowej udokumentowanym za pomocą ECG. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do leczenia losartanem w dawce 50 mg lub atenololem w dawce 50 mg podawanymi raz na dobę. Jeśli nie uzyskano docelowych wartości ciśnienia tętniczego (< 140/90 mmHg), najpierw dodano hydrochlorotiazyd (12,5 mg) i, jeśli zachodziła taka konieczność, dawkę losartanu lub atenololu zwiększono do 100 mg raz na dobę. Jeżeli było to konieczne, w celu uzyskania docelowych wartości ciśnienia krwi, do schematu leczenia dodano inne leki przeciwnadciśnieniowe, z wyjątkiem

inhibitorów ACE, blokerów angiotensyny II lub beta-blokerów. Średni czas obserwacji wynosił 4,8 lat.

Na pierwszorzędowy punkt końcowy składały się zachorowalność i umieralność z powodów sercowo-naczyniowych łącznie, oceniane jako zmniejszenie częstości występowania śmierci sercowo-naczyniowej, udaru i zawału mięśnia sercowego. Ciśnienie krwi zmniejszyło się znacząco do podobnych wartości w obu grupach. Leczenie losartanem prowadziło do zmniejszenia ryzyka (p=0,021, 95% przedział ufności 0,77-0,98) o 13% w porównaniu z atenololem u pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy złożony punkt końcowy. Przypisuje się to głównie zmniejszeniu częstości występowania udaru. Leczenie losartanem powodowało zmniejszenie ryzyka występowania udaru o 25% w porównaniu z atenololem (p=0,001, 95% przedział ufności 0,63-0,89). Częstość występowania śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawału mięśnia sercowego nie różniły się znacząco w obu grupach terapeutycznych.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd jest lekiem moczopędnym z grupy tiazydów. Mechanizm działania leków moczopędnych z grupy tiazydów nie jest całkowicie znany. Tiazydy wpływają na mechanizm zwrotnego wchłaniania elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków w przybliżeniu w równoważnych ilościach. Moczopędne działanie hydrochlorotiazydu zmniejsza objętość osocza, zwiększa aktywność osoczowej reniny oraz zwiększa wydzielanie aldosteronu, co w konsekwencji prowadzi do zwiększenia wydalania potasu i dwuwęglanów w moczu oraz zmniejszenia stężenia potasu w surowicy krwi. W powiązaniu z układem renina-aldosteron pośredniczy angiotensyna II i dlatego jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II zmniejsza utratę potasu związaną z moczopędnym działaniem leków z grupy tiazydów.

Po podaniu doustnym działanie moczopędne występuje w ciągu 2 godzin, maksymalne wartości zostają osiągnięte po około 4 godzinach i utrzymują się przez 6 do 12 godzin, działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się do 24 godzin.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Losartan:

Po podaniu doustnym losartan jest dobrze wchłaniany i podlega efektowi pierwszego przejścia, tworząc czynny metabolit kwasu karboksylowego i inne, nieczynne metabolity. Ogólnoustrojowa dostępność biologiczna losartanu w postaci tabletek wynosi około 33%. Średnie maksymalne stężenie losartanu i jego czynnego metabolitu jest osiągane odpowiednio po 1 godzinie i 3-4 godzinach. Podawanie leku ze standardowymi posiłkami nie miało istotnego klinicznie wpływu na profil stężenia losartanu w osoczu.

Dystrybucja

Losartan:

Zarówno losartan jak i jego czynny metabolit wiążą się z białkami osocza krwi, głównie albuminami, w ≥ 99%. Objętość dystrybucji losartanu wynosi 34 litry. Badania na szczurach wykazują, że losartan przenika barierę krew-mózg w bardzo niewielkim stopniu, jeśli w ogóle.

Hydrochlorotiazyd:

Hydrochlorotiazyd przenika przez barierę łożyska, ale nie przenika przez barierę krew-mózg i jest wydalany z mlekiem ludzkim.

Metabolizm

Losartan:

Około 14% dawki losartanu podanej dożylnie lub doustnie jest przekształcane do postaci jego czynnego metabolitu. Po podaniu doustnym i dożylnym losartanu potasu znakowanego 14C, radioaktywność krążącego osocza zależy głównie od losartanu i jego aktywnego metabolitu. Jedynie u 1% osób biorących udział w badaniu obserwowano znikome przekształcenie losartanu do jego czynnego metabolitu.

Oprócz czynnego metabolitu tworzą się nieczynne metabolity, w tym dwa główne metabolity powstające w procesie hydroksylacji reszty butylowej łańcucha oraz metabolit o mniejszym znaczeniu, N-2 tetrazologlukuronid.

Wydalanie

Losartan:

Klirens losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu wynosi odpowiednio 600 ml/min i 50 ml/min. Klirens nerkowy losartanu i jego czynnego metabolitu wynosi odpowiednio około 74 ml/min i 26 ml/min. Po podaniu doustnym losartanu około 4% dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej, a około 6% dawki jest wydalane z moczem w postaci czynnego metabolitu. Farmakokinetyka losartanu i jego czynnego metabolitu ma przebieg liniowy w zakresie dawek do 200 mg losartanu potasu podawanego doustnie.

Po podaniu doustnym stężenie losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu zmniejsza się w sposób wielowykładniczy, z końcowym okresem półtrwania wynoszącym odpowiednio 2 godziny i 6-9 godzin. Ani losartan ani jego czynny metabolit nie ulegają znacznej kumulacji w osoczu krwi po podaniu dawki 100 mg raz na dobę.

Losartan i jego metabolity są wydalane zarówno z żółcią jak i z moczem. Po podaniu ludziom dawki doustnej losartanu znakowanego 14C w moczu stwierdza się 35% a w kale 58% substancji radioaktywnej.

Hydrochlorotiazyd:

Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany natomiast jest szybko wydalany przez nerki. W badaniach, w których kontrolowano stężenia w osoczu, przez co najmniej 24 godziny wykazano, że okres półtrwania w osoczu krwi zmieniał się w przedziale pomiędzy 5,6 do 14,8 godziny. Co najmniej 61% dawki doustnej jest wydalane w postaci niezmienionej w ciągu 24 godzin.

Charakterystyka leku w różnych grupach pacjentów

Losartan - hydrochlorotiazyd:

Stężenie losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu i wchłanianie hydrochlorotiazydu u pacjentów w wieku podeszłym z nadciśnieniem nie różnią się znacząco od wartości stwierdzonych u młodszych pacjentów z nadciśnieniem.

Losartan:

Po podaniu doustnym pacjentom z alkoholową marskością wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, stężenie losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu było odpowiednio 5-krotnie i 1,7-krotnie wyższe w porównaniu ze stężeniem obserwowanym u młodszych ochotników płci męskiej.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne pochodzące z konwencjonalnych badań farmakologii ogólnej, badań genotoksyczności oraz rakotwórczości nie wykazały szczególnego ryzyka dla ludzi. Potencjał toksyczny połączenia losartan potasu/hydrochlorotiazyd oceniano w badaniach toksyczności przewlekłej przez okres do sześciu miesięcy u szczurów i psów po podaniu doustnym drogą enteralną. Zmiany obserwowane w badaniach dotyczących tego połączenia były głównie wywołane przez losartan. Podawanie połączenia losartan/hydrochlorotiazyd powodowało zmniejszenie wartości parametrów dotyczących krwinek czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu), zwiększenie stężenia azotu mocznikowego w surowicy krwi, zmniejszenie masy serca (bez zmian histologicznych) i zmiany w przewodzie pokarmowym (uszkodzenie błony śluzowej, owrzodzenie, nadżerki, krwawienia). Nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów ani królików otrzymujących połączenie losartan /hydrochlorotiazyd. Toksyczność u płodów szczurzych, objawiającą się nieznacznym wzrostem częstości występowania nadliczbowych żeber u pokolenia F1, obserwowano, gdy samice otrzymywały lek przed ciążą oraz przez cały okres ciąży. Podobnie jak w badaniach z samym losartanem, gdy połączenie losartan/hydrochlorotiazyd 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

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

Otoczka Opadry Amb 80W52385 Yellow:
Alkohol poliwinylowy (częściowo hydrolizowany)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Lecytyna sojowa
Żółcień chinolinowa (E 104)
Guma ksantan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister poliamid/aluminium/chlorek poliwinylu/aluminium

Wielkości opakowań: **10/20/28/30/56/98/100**

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
ul. Kubickiego 11
02 – 954 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU 17145

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA 2010-08-10

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO 2010-08-10