CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg losartanu potasowego, co odpowiada 45,76 mg losartanu oraz 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Substancje pomocnicze:
Każda tabletka powlekana zawiera 25,00 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żółte, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Losargamma HCT wskazany jest w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane losartanem lub hydrochlorotiazydem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Losargamma HCT może być podawany razem z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.
Produkt leczniczy Losargamma HCT należy połykać popijając szklanką wody.
Produkt leczniczy Losargamma HCT może być przyjmowany z posiłkami lub niezależnie od posiłków.

Nadciśnienie
Produktu leczniczego Losargamma HCT nie należy stosować jako terapii początkowej, ale dopiero u tych pacjentów, u których nie osiągnięto kontroli ciśnienia krwi przy zastosowaniu samego losartanu bądź samego hydrochlorotiazydu.

Zaleca się dostosowanie dawki poszczególnych składników (losartanu i hydrochlorotiazydu).

U pacjentów, u których nie została osiągnięta odpowiednia kontrola nad ciśnieniem krwi, zaleca się, przejście z monoterapii na leczenie skojarzone.

Zazwyczaj dawka podtrzymująca produktu leczniczego Losargamma HCT to jedna tabletka produktu leczniczego Losargamma HCT 50+12,5 mg (losartan 50 mg+HCTZ 12,5 mg) raz na dobę. U pacjentów,

którzy nie odpowiadają na leczenie produktem leczniczy Losargamma HCT 50+12,5 mg dawka może być zwiększona do jednej tabletki produktu leczniczego Losargamma 100+12,5 mg (losartan 100 mg+HCTZ 12,5 mg) lub jednej tabletki produktu leczniczego Losargamma HCT 100/25 mg (losartan 100 mg+HCTZ 25 mg) raz na dobę. Maksymalna dawka wynosi jedną tabletkę produktu leczniczego Losargamma HCT 100/25 mg raz na dobę. Zazwyczaj działanie przeciwnadciśnieniowe osiągane jest w ciągu trzech do czterech tygodni po rozpoczęciu leczenia. Produkt leczniczy Losargamma HCT 100+12,5 mg (losartan 100 mg+HCTZ 12,5 mg) stosuje się dla pacjentów, którzy przyjmując losartan w dawce 100 mg wymagają dodatkowej kontroli ciśnienia krwi.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek oraz u pacjentów hemodializowanych.
U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min) nie jest konieczne dostosowanie dawki. Produkt leczniczy Losargamma HCT nie jest zalecany u pacjentów hemodializowanych. Nie należy stosować produktu leczniczego Losargamma HCT u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej
Objętość krwi i (lub) ubytek sodu powinny być skorygowane przed podaniem produktu leczniczego Losargamma HCT.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby
Produkt leczniczy Losargamma HCT jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby patrz punkt 4.3).

Stosowanie u osób w podeszłym wieku
U osób w podeszłym wieku zazwyczaj nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Stosowanie u dzieci i młodzieży (< 18 lat)
Nie ma doświadczenia w tej grupie wiekowej i z tego powodu losartan/hydrochlorotiazyd nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na losartan, pochodne sulfonamidów (jak hydrochlorotiazyd) lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.
- Hipokaliemia i hiperkaliemia odporne na leczenie.
- Ciężka niewydolność wątroby; cholestaza i niedrożność dróg żółciowych
- Oporna hiponatremia.
- Objawowa hiperurykemia/skaza moczanowa
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- Ciężka niewydolność nerek (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 zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej

Objawowe niedociśnienie, szczególnie po podaniu pierwszej dawki, może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej i (lub) z niedoborem sodu na skutek intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia soli w diecie, biegunki lub wymiotów. Takie niedobory należy wyrównać przed podaniem produktu leczniczego Losargamma HCT (patrz punkt 4.2 i 4.3).

Zaburzenia równowagi elektrolitowej
Zaburzenia równowagi elektrolitowej występują często u pacjentów z niewydolnością nerek związaną lub nie z cukrzycą. Dlatego należy dokładnie monitorować stężenie potasu oraz klirens kreatyniny, szczególnie u pacjentów z niewydolnością serca i klirensem kreatyniny między 30, a 50 ml/min.
Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu i substytutów soli zawierających potas razem z losartanem/hydrochlorotiazydem 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, produkt leczniczy Losargamma HCT powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów ze stwierdzonym w wywiadzie łagodnym do umiarkowanego upośledzeniem czynności wątroby. Nie ma doświadczenia terapeutycznego z losartanem u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby. Z tego powodu produkt leczniczy Losargamma HCT jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
W wyniku hamowania układu renina-angitensyna-aldosteron, dochodzi do zmiany w czynności nerek, włączając niewydolność nerek (w szczególności u pacjentów, u których czynność nerek zależy od układu renina-angiotensyna-aldosteron, takich jak pacjenci z ciężką niewydolnością serca lub uprzednio występującymi zaburzeniami czynności nerek).
Tak jak w przypadku innych leków, które wpływają na układ renina-angiotensyna-aldosteron, istnieją doniesienia o zwiększeniu stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub ze zwężeniem tętnicy jedynej nerki; powyższe zmiany w czynności nerek są zwykle odwracalne po zakończeniu leczenia. Losartan należy stosować ostrożnie u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub ze zwężeniem tętnicy jedynej nerki.

Przeszczep nerki
Nie ma danych dotyczących stosowania u pacjentów po przebytym przeszczepie nerki.

Hiperaldosteronizm pierwotny
Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie odpowiadają na leki przeciwnadciśnieniowe działające przez zahamowanie układu renina-angiotensyna. Z tego powodu produkt leczniczy Losargamma HCT nie jest zalecany u tych pacjentów.

Choroba wieńcowa serca i zaburzenia mózgowo-naczyniowe
Tak jak w przypadku wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne zmniejszenie ciśnienia krwi u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i zaburzeniami mózgowo-naczyniowymi może spowodować zawała mięśnia sercowego lub udar.

Niewydolność serca
U pacjentów z niewydolnością serca, z lub bez upośledzenia czynności nerek, tak jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna, występuje ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek (często ostrej).

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu
Tak jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, należy zachować ostrożność u pacjentów cierpiących na zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej lub na kardiomiopatię przerostową ze zwężeniem drogi odpływu.

Różnice etniczne
Tak jak zaobserwowano to w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, losartan i inni antagoniści angiotensyny są zdecydowanie mniej skuteczni w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów rasy czarnej niż

pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu większej częstotliwości występowania stanów niskoreninowych u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem.

Ciąża
Nie należy rozpoczynać stosowania produktu leczniczego Losargamma HCT w okresie ciąży. Jeśli stosowanie produktu leczniczego Losargamma HCT nie jest uznane za konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na inne leczenie przeciwnadciśnieniowe, którego profil uznany jest za bezpieczny w okresie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, należy bezzwłocznie przerwać stosowanie produktu leczniczego Losargamma HCT i jeśli to konieczne, należy zastosować leczenie alternatywne (patrz punkt 4.3 i 4.6.)

Hydrochlorotiazyd

Niedociśnienie oraz zaburzenia równowagi elektrolitowej i płynów
Tak jak w przypadku innego leczenia przeciwnadciśnieniowego , u niektórych pacjentów może wystąpić objawowe niedociśnienie. Należy monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów związanych z zaburzeniami równowagi płynów i elektrolitów np. hiponatremii, zasadowicy hipochloremicznej, hipomagnezemii lub hipokaliemii, które mogą rozwinąć się w trakcie występujących jednocześnie biegunki lub wymiotów. U takich pacjentów należy regularnie kontrolować poziomy elektrolitów w surowicy.
U pacjentów z obrzękiem podczas upałów może wystąpić hiponatremia z rozcieńczenia.

Działanie metaboliczne i endokrynologiczne
Stosowanie tiazydów może upośledzić tolerancję glukozy i dlatego może być konieczna modyfikacja dawkowania leków przeciwcukrzycowych, w tym insuliny (patrz punkt 4.5). Utajona cukrzyca może pojawić się w trakcie leczenia tiazydem.

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując umiarkowany i przejściowy wzrost stężenia wapnia w surowicy. Znacząca hiperkalcemia może pojawić się u pacjentów z utajoną nadczynnością przytarczyc. Leczenie tiazydami należy odstawić przed przeprowadzeniem badania czynności wydzielniczej przytarczyc.

Zwiększenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów może być związane ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych.

U niektórych pacjentów stosowanie tiazydów może spowodować nagłe zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi i (lub) napad dny. Ponieważ losartan zmniejsza stężenie kwasu moczowego we krwi, stosowanie losartanu w połączeniu z hydrochlorotiazydem powoduje zmniejszenie hiperurykemii indukowanej przez leki moczopędne.

Upośledzenie czynności wątroby
U pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, tiazydy powinny być stosowane z zachowaniem ostrożności ponieważ mogą spowodować cholestazę wewnątrzwątrobową, a łagodne zmiany w równowadze płynów i elektrolitów mogą przyspieszyć śpiączkę wątrobową.
Produkt leczniczy Losargamma HCT jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3 i 5.2).

Inne
U pacjentów zażywających tiazydy mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości zarówno przy dodatnim jak i ujemnym wywiadzie alergicznym oraz z astmą oskrzelową w wywiadzie. Po stosowaniu tiazydów opisywano przypadki ujawnienia lub zaostrzenia układowego tocznia rumieniowatego.

Substancje pomocnicze
Produkt Losargamma HCT zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub złym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego (patrz punkt 6.1).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Losartan

Ryfampicyna i flukonazol obniżają stężenie czynnych metabolitów losartanu. Nie badano klinicznych konsekwencji powyższych interakcji.

Podobnie jak inne leki blokujące angiotensynę II i jej działanie, jednoczesne stosowanie losartanu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas (np. spironolaktonen, triamterenem, amilorydem), suplementami potasu lub zamiennikami soli zawierającymi potas może powodować zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Takie leczenie skojarzone nie jest wskazane.

Tak jak w przypadku innych leków działających na wydalanie sodu, wydalanie litu może być zredukowane. Dlatego stężenie litu w surowicy należy dokładnie monitorować jeśli sole litu podawane są jednocześnie z antagonistą receptora angiotensyny II.

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (selektywnych inhibitorów COX-2, kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwzapalnych) oraz nieselektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, może nastąpić osłabienie przeciwnadciśnieniowego działania losartanu. Jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II lub leków moczopędnych oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek, włączając ostrą niewydolność nerek i zwiększenie stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z istniejącą już upośledzoną czynnością nerek. Takie skojarzenie należy stosować ostrożnie, szczególnie u osób starszych. Pacjenci powinni być odpowiednio nawadniani, a czynność nerek powinna być monitorowana w trakcie trwania leczenia i okresowo po jego zakończeniu.

U niektórych pacjentów z upośledzoną czynnością nerek, którzy przyjmowali niesteroidowe leki przeciw zapalne, włączając selektywne inhibitory cykloooksygenazy-2, jednoczesne stosowanie antagonistów receptorów angiotensyny II może powodować późniejsze pogorszenie czynności nerek. Działanie to jest zazwyczaj odwracalne.

Inne substancje indukujące niedociśnienie, jak trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, baklofen, amifostyn: Jednoczesne stosowanie leków, których działaniem lub działaniem niepożądanym jest obniżenie ciśnienia może zwiększać ryzyko wystąpienia niedociśnienia.

Hydrochlorotiazyd

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

Alkohol, barbiturany, leki ogólnie znieczulające lub leki przeciwdepresyjne
Może nasilić się niedociśnienie ortostatyczne

Leki przeciwcukrzycowe (doustne i insulina)
Przyjmowanie tiazydu może mieć wpływ na tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leku przeciwcukrzycowego. Metformina powinna być stosowana ostrożnie ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej spowodowanej przez czynnościową niewydolność nerek powiązaną z hydrochlorotiazydem.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe
Efekt addytywny

Cholestyramina i kolestypol
W obecności żywic jonowymiennych dochodzi do zmniejszenia wchłaniania hydrochlorotiazydu. Pojedyncza dawka cholestyraminy lub kolestypolu może związać hydrochlorotiazyd i zmniejszyć jego wchłanianie z przewodu pokarmowego odpowiednio o 85% i 43%.

Kortykosteroidy, ACTH
Nasilenie utraty elektrolitów, w szczególności hipokaliemia.

Aminy zwiększające ciśnienie krwi (np. adrenalina)
Może dojść do zmniejszenia odpowiedzi na aminy zwiększające ciśnienie krwi, jednak nie w stopniu, który wymagałby zaniechania ich zastosowania.

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)
Istnieje możliwość zwiększenia wrażliwości na działanie leków zwiotczających.

Lit
Leki moczopędne zmniejszają klirens litu powodując wysokie ryzyko działań toksycznych litu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania.

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny moczanowej (probenecyd, sulfinpirazon i allopurynol)
Ponieważ hydrochlorotiazyd może podwyższać stężenie kwasu moczowego w surowicy, może być konieczne dostosowanie dawki produktów leczniczych powodujących nadmierne wydalanie kwasu moczowego z moczem. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne stosowanie tiazydu może powodować zwiększenie ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

Leki przeciwcholinergiczne (np. atropina, biperiden)
Zwiększenie biodostępności leków moczopędnych typu tiazydów poprzez zmniejszenie ruchliwości żołądkowo-jelitowej oraz współczynnika opróżniania żołądka.

Leki cytotoksyczne (np. cyklofosfamid, metotreksat)
Tiazydy mogą redukować wydzielanie przez nerki cytotoksycznych produktów leczniczych i zwiększać ich działanie hamujące czynność szpiku.

Salicylany
W przypadku przyjmowania wysokich dawek salicylanów, hydrochlorotiazyd może uwydatniać działanie toksyczne salicylanów na centralny układ nerwowy.

Metyldopa
Opisano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej w trakcie jednoczesnego stosowania hydrochlorotiazydu i metyldopy.

Cyklosporyna
Jednoczesne stosowanie z cyklosporyną może zwiększać ryzyko wystąpienia hiperurikemii i powikłań typu dny moczanowej.

Glikozydy naparstnicy
Hipokaliemia lub hipomagnezemia spowodowane tiazydami mogą powodować wystąpienie spowodowanej naparstnicą arytmii serca.

Produkty lecznicze, na które maja wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy
Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań stężenia potasu w surowicy oraz EKG podczas podawania losartanu/hydrochlorotiazydu razem z produktami leczniczymi na które maja wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy (np. glikozydami naparstnicy i lekami przeciwarytmicznymi) z następującymi torsades de pointes (częstoskurcz komorowy) indukowanymi przez leki (włączając niektóre leki przeciwarytmiczne), ponieważ hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym do wystąpienia do torsades de pointes (częstoskurcz komorowy):

- Klasa Ia leków przeciwarytmicznych (np. chinidyna, hydrochinidyna, disopyramid)
- Klasa III leków przeciwarytmicznych (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutylid)
- Niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tioridazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyn, cyamemazine, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperidol, droperidol

- Inne (np. bepridyl, cisapryd, difemanil, erytromycyna IV, halofantryn, mizolastyn, pentamidyn, terfenadyna, winakmina IV).

Sole wapnia
Tiazydowe leki moczopędne zwiększają stężenie wapnia w surowicy z powodu obniżonego wydzielania. Jeśli konieczne jest stosowanie suplementów wapnia, należy kontrolować stężenie wapnia w surowicy oraz odpowiednio dostosować dawkę wapnia.

Wpływ na badania laboratoryjne
Tiazydy mogą zaburzać wyniki badań czynności przytarczyc z powodu wpływu na metabolizm wapnia (patrz punkt 4.4).

Karbamazepina
Ryzyko objawowej hiponatremii. Zalecany jest kliniczny i biologiczny monitoring.

Środki kontrastowe zawierające jod
W przypadku odwodnienia spowodowanego lekami moczopędnymi, występuje zwiększone ryzyko ostrej niewydolności nerek, szczególnie przy zastosowaniu produktów zawierających jod.
Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni przed podaniem środków kontrastujących.

Amfoterycyna B (pozajelitowo), kortykosteroidy, ACTH, środki rozwalniające
Hydrochlorotiazyd może nasilić brak równowagi elektrolitowej, szczególnie hipokaliemię

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Z uwagi na działanie pojedynczych składników tego produktu leczniczego na przebieg ciąży, stosowanie produktu leczniczego Losargamma HCT nie jest zalecane w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie produktu leczniczego Losargamma HCT w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 4.4).
Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działań teratogennych po podaniu inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są określone; jednak niewielki wzrost ryzyka nie może być wykluczony. Podczas gdy nie ma kontrolowanych danych epidemiologicznych na temat ryzyka z Inhibitorami Receptorów Angiotensyny II, podobne ryzyko może istnieć dla tej klasy leków. Jeśli terapia ARB jest konieczna, to pacjentki planujące ciążę powinny być przestawione na inną terapię przeciwnadciśnieniową, która posiada profil bezpieczeństwa w okresie ciąży. W momencie stwierdzenia ciąży, leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Losargamma HCT powinno być natychmiast przerwane i jeśli to konieczne, należy zastosować terapię alternatywną.
Leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Losargamma HCT podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje fetotoksyczność u ludzi (zaburzenia czynności nerek, małowodzie, niedorozwój czaszki) oraz toksyczność u noworodków (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz również punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”).
Jeśli konieczne jest stosowanie produktu leczniczego Losargamma HCT od drugiego trymestru ciąży, zalecane są badania ultrasonograficzne czynności nerek oraz czaszki u płodu.
Dzieci, których matki przyjmowały produkt leczniczy Losargamma HCT powinny być dokładnie monitorowane pod kątem niedociśnienia (patrz również punkt 4.3 i 4.4).

Istniejące dane dotyczące stosowania hydrochlorotiazydu podczas ciąży, szczególnie w czasie pierwszego trymestru są niewystarczające. Wyniki badań na zwierzętach są niewystarczające.
Hydrochlorotiazyd przekracza barierę łożyska. W oparciu o farmakologiczne mechanizmy działania hydrochlorotiazydu, jego stosowanie w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży może powodować perfuzję płodowo-łożyskową i powodować szkodliwe działanie na płód i noworodka jak np. żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i trombocytopenia.

Hydrochlorotiazyd nie powinien być stosowany przy obrzęku ciążowym, nadciśnieniu ciążowym czy stanie

przedrzucawkowym z powodu ryzyka zmniejszonej objętości osocza i hipoperfuzji łożyskowej, bez dobroczynnego wpływu na przebieg choroby.
Hydrochlorotiazyd nie powinien być stosowany przy nadciśnieniu pierwotnym u kobiet w ciąży oprócz rzadkich przypadków, kiedy nie może być zastosowane inne leczenie.

Karmienie piersią
Z powodu braku danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Losargamma HCT w okresie karmienia piersią, nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego, tylko terapii alternatywnych, które wykazują większy profil bezpieczeństwa, szczególnie w czasie karmienia noworodków i wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych. Jednak podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn, należy pamiętać o możliwości wystąpienia zawrotów głowy i senności w trakcie leczenia przeciwnadciśnieniowego, szczególnie na początku tego leczenia lub podczas zwiększenia dawki.

4.8 Działania niepożądane

Objawy niepożądane podzielono według następujących kategorii:

bardzo często	≥ 1/10;
często	≥ 1/100 do < 1/10;
niezbyt często	≥ 1/1000 do < 1/100;
rzadko	≥ 1/10000 do < 1/1000;
bardzo rzadko	< 10000;
częstość nieznana (do chwili obecnej nie mogła zostać ustalona)	

W badaniach klinicznych soli losartanu potasowego i hydrochlorotiazydu, nie zaobserwowano szczególnych reakcji na taką kombinację. Działania niepożądane ograniczają się do tych, które obserwowano dla soli losartanu potasowego i (lub) hydrochlorotiazydu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących nadciśnienia pierwotnego, jedynym działaniem niepożądanym były zawroty głowy, odnoszące się do substancji czynnej z częstością występowania większą niż 1% lub więcej u pacjentów leczonych losartanem i hydrochlorotiazydem.

Oprócz tych działań niepożądanych, zaobserwowano inne działania niepożądane po wprowadzeniu produktu na rynek:

Badania diagnostyczne
Rzadko: Hiperkaliemia, wzrost ALT.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Rzadko: Zapalenie wątroby

Dodatkowe działania niepożądane, które obserwowano dla pojedynczych składników produktu leczniczego mogą być również działaniami niepożądanymi dla losartanu potasowego/hydrochlorotiazydu:

Losartan

Badania diagnostyczne
Często: Hiperkaliemia, łagodna redukcja hematokrytu i hemoglobiny
Niezbyt często: Łagodny wzrost stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy
Bardzo rzadko: Wzrost poziomu enzymów wątrobowych i bilirubiny

Zaburzenia serca:
Niezbyt często: Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, sternalgia, dusznica bolesna, blok przedsionkowo-komorowy stopnia II, zdarzenia mózgowo-naczyniowe, zawał mięśnia sercowego, kołatanie serca, arytmia (migotanie przedsionków, bradykardia zatokowa, tachykardia, częstoskurcz komorowy, migotanie komór)

Zaburzenia krwi i układu limfatycznego
Niezbyt często: Niedokrwistość, plamica Henocha-Schönleina, wybroczyny, hemoliza

Zaburzenia układu nerwowego
Często: Ból głowy, zawroty głowy
Niezbyt często: Nerwowość, parestezje, neuropatia obwodowa, drżenie, migrena, omdlenia

Zaburzenia oka
Niezbyt często: Zaburzenia widzenia, uczucia palenia/ pieczenia oczu, zapalenie spojówek, zmniejszenie ostrości widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika
Niezbyt często: zawroty głowy, dzwonienie w uszach

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia
Często: Kaszel, zakażenia górnych dróg oddechowych, zatkanie nosa, zapalenie zatok, zaburzenia zatok
Niezbyt często: Uczucie dyskomfortu w gardle, zapalenie gardła, zapalenie krtani, duszność, zapalenie oskrzeli, krwawienia z nosa, nieżyt nosa, trudności w oddychaniu

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe
Często: Ból brzucha, nudności, biegunka, niestrawność
Niezbyt często: Zaparcia, ból zębów, suchość w ustach, wzdęcia, nieżyt żołądka, wymioty

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Niezbyt często: oddawanie moczu w nocy, częste oddawanie moczu, zakażenia dróg moczowych

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Niezbyt często: Łysienie, zapalenie skóry, sucha skóra, rumień, zaczerwienienie, nadwrażliwość na światło, świąd, wysypka, pokrzywka, potliwość.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Często: Skurcze mięśni, ból pleców, ból kończyn dolnych, mięśnioból
Niezbyt często: Ból ramion, puchnięcie stawów, ból kolana, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból ramion, sztywność, ból stawów, zapalenie stawów, ból biodra, fibromialgia, osłabienie mięśniowe

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Niezbyt często: Anoreksja, dna moczanowa

Zaburzenia naczyniowe
Niezbyt często: zapalenia naczyń

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

Zaburzenia układu odpornościowego
Rzadko: Reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Częstość nieznana: Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
Niezbyt często: Obniżenie libido, impotencja

Zaburzenia psychiczne:
Często: Bezsenność
Niezbyt często: Lęk, zaburzenia lękowe, zaburzenia lękowe z napadami lęku, stan splątania, depresja, nienormalne sny, zaburzenia snu, senność, zaburzenia pamięci

Hydrochlorotiazyd

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Niezbyt często: Agranulocytoza, niedokrwistość plastyczna, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, plamica, trombocytopenia

Zaburzenia układu nerwowego
Często: ból głowy

Zaburzenia oka
Niezbyt często: Przejściowe zaburzenia widzenia, widzenie na żółto

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Niezbyt często: Zespół zaburzeń oddechowych, włączając zapalenie płuc i obrzęk płucny

Zaburzenia żołądka i jelit
Niezbyt często: Zapalenie gruczołu ślinowego, skurcze, podrażnienie żołądka, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia

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

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

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Niezbyt często: Anoreksja, hiperglikemia, hiperurykemia, hipokaliemia, hiponatremia

Zaburzenia naczyniowe
Niezbyt często: Martwicze zapalenie naczyń (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skórnych)

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

Zaburzenia układu immunologicznego
Rzadkie: Reakcje anafilaktyczne

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

Zaburzenia psychiczne
Niezbyt częste: Bezsenność

4.9 Przedawkowanie

Nie ma specjalnego postępowania dotyczącego leczenia przedawkowania produktu leczniczego Losargamma HCT. Leczenie jest objawowe i wspomagające. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Losargamma HCT i dokładnie monitorować pacjenta. Zalecane postępowania obejmuje wywołanie wymiotów we wczesnym okresie po przedawkowaniu, leczenie odwodnienia, zaburzenia równowagi elektrolitowej, śpiączki wątrobowej i niedociśnienia z wykorzystaniem standardowych procedur.

Losartan
Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. Najbardziej prawdopodobnymi objawami przedawkowania są niedociśnienie i tachykardia; chociaż może wystąpić również bradykardia w wyniku pobudzenia układu przywspółczulnego. Jeśli wystąpi niedociśnienie objawowe, należy zastosować leczenie podtrzymujące.

Losartan i jego czynne metabolity nie poddają się hemodializie.

Hydrochlorotiazyd
Najczęstsze oznaki i objawy przedawkowania były spowodowane utratą elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia, hiponatremia) i odwodnieniem w wyniku zwiększonej diurezy. Jeśli przyjmowana jest równiej naparstnica, istnieje ryzyko wystąpienia poważniejszych następstw hipokaliemi, tj. zaburzeń rytmu serca.

Nie ma danych dotyczących eliminacji hydrochlorotiazydu poprzez dializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II i leki moczopędne
Kod ATC: C09DA01

Losartan-Hydrochlorotiazyd

Składniki produktu leczniczego Losargamma HCT wywierają działanie addycyjne w związku z czym uzyskuje się większe obniżenie ciśnienia krwi niż podczas stosowania każdego leku osobno. Efekt ten jest spowodowany wzajemnym nasileniem działania obu składników. Dzięki diuretycznemu działaniu hydrochlorotiazydu zwiększa się aktywność osoczowa reniny i wydzielanie aldosteronu, zmniejsza się stężenie potasu w surowicy i zwiększa się stężenie angiotensyny II. Podawanie losartanu blokuje wszystkie fizjologiczne działania angiotensyny II i poprzez hamowanie wydzielania aldosteronu może zmniejszyć utratę potasu indukowaną przyjmowaniem leku moczopędnego.

Losartan przejściowo i umiarkowanie zwiększa wydalanie kwasu moczowego z moczem. Hydrochlorotiazyd powoduje umiarkowane zwiększenie stężenia kwasu moczowego; skojarzenie losartanu i hydrochlorotiazydu powoduje osłabienie hiperurkemii spowodowanej lekami moczopędnymi.

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego Losargamma HCT utrzymuje się przez 24 godziny. W badaniach klinicznych trwających co najmniej rok, działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymywało się przy zastosowaniu ciągłej terapii. Pomimo znaczącego działania obniżającego ciśnienie krwi produkt leczniczy Losargamma HCT nie ma klinicznie znaczącego wpływu na częstość rytmu serca.. W badaniach klinicznych, trwające ponad 12 tygodni leczenie z zastosowaniem połączenia 50 mg losartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu powodowało obniżenie ciśnienia rozkurczowego o średnio 13,2 mmHg w pozycji siedzącej.

Produkt leczniczy Losargamma HCT skutecznie obniża ciśnienie krwi u kobiet i mężczyzn, rasy czarnej i nie-czarnej, u osób młodszych (<65 lat) i starszych (~65 lat) i jest skuteczny w przypadku wszystkich stopni nasilenia nadciśnienia.

Losartan

Losartan jest syntetycznie wyprodukowanym doustnym antagonistą receptora angiotensyny II (typ AT1). Angiotensyna II, jest silnym środkiem obkurczającym naczynia, jest aktywnym hormonem układu renina-angiotensyna i ważnym wyznacznikiem patofizjologii nadciśnienia. Angiotensyna wiąże się z receptorem AT1 obecnym w wielu tkankach (np. w mięśniówce gładkiej naczyń, nadnerczach, nerkach i sercu) powodując szereg istotnych działań biologicznych, między innymi skurcz naczyń oraz uwalnianie aldosteronu. Angiotensyna II pobudza również proliferację komórek mięsni gładkich.
Losartan selektywnie blokuje receptor AT1. Losartan i jego czynny metabolit, kwas karboksylowy E-3174, blokują In vitro i in vivo wszystkie fizjologicznie istotne działania angiotensyny II bez względu na jej źródło i szlak syntezy.
Losartan nie ma działania agonistycznego ani nie blokuje receptorów innych hormonów lub kanałów jonowych ważnych w regulacji czynności układu krążenia. Ponadto, losartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kiniazy II), enzymu, który powoduje rozkład bradykiny. W konsekwencji nie nasila działań niepożądanych zależnych od bradykiny.

Podczas stosowania losartanu, zniesienie ujemnego sprzężenia zwrotnego między angiotensyną II i wydzielaniem reniny prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (ang.plasma-renin activity PRA). Zwiększona aktywność PRA powoduje wzrost stężenia angiotensyny II w osoczu. Działanie hipotensyjne losartanu i zmniejszone stężenie aldosteronu w osoczu utrzymują się, pomimo podwyższonego stężenia angiotensyny II, co świadczy o skutecznym zablokowaniu receptorów dla angiotensyny II. Po odstawieniu losartanu, wartości PRA i angiotensyny II spadają w ciągu 3 dni do wartości wyjściowych.

Losartan i jego główny aktywny metabolit mają o wiele większe powinowactwo z receptorem AT1 niż z receptorem AT2. Aktywny metabolit jest o 10 do 40 razy aktywniejszy niż losartan.

W badaniu zaprojektowanym w celu oceny częstości występowania kaszlu u pacjentów leczonych losartanem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi inhibitory ACE, częstość występowania kaszlu u pacjentów otrzymujących losartan lub hydrochlorotiazyd była podobna, a jednocześnie znacznie mniejsza niż u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. Ponadto, całościowa analiza 16 badań z podwójnie ślepą próbą, z udziałem 4131 pacjentów wykazała, że częstość występowania kaszlu u pacjentów leczonych losartanem była podobna (3,1%) do zgłaszanej w grupie otrzymującej placebo (2,6%) lub hydrochlorotiazyd (4,1%), podczas gdy w przypadku leczenia inhibitorami ACE wynosiła 8,8%.

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

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

U pacjentów z niewydolnością lewej komory serca losartan w dawkach 25 mg i 50 mg na dobę wywiera korzystne efekty hemodynamiczne i neurohormonalne charakteryzujące się odpowiednio zwiększeniem wskaźnika sercowego i zmniejszeniem ciśnienia zaklinowania tętnicy płucnej, zmniejszeniem oporu naczyniowego, średniego ciśnienia tętniczego krwi i częstości akcji serca oraz zmniejszeniem stężenia aldosteronu i noradrenaliny we krwi krążącej. U pacjentów z niewydolnością serca częstość występowania niedociśnienia zależała od dawki leku.

Badania nadciśnienia

W badaniach klinicznych losartan podawany raz na dobę pacjentom z samoistnym łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym powodował statystycznie znamienne obniżenie skurczowego i

rozkurczowego ciśnienia rozkurczowego. Pomiar ciśnienia krwi w momencie minimalnego działania leku (24 godziny po podaniu) w porównaniu z okresem maksymalnego działania (5 do 6 godzin po podaniu) wykazywał równomierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi w ciągu 24 godzin; działanie przeciwnadciśnieniowe było zgodne z naturalnym rytmem dobowym ciśnienia krwi. Obniżenie ciśnienia krwi pod koniec odstępu między kolejnymi dawkami wynosiło około 70 do 80% efektu stwierdzonego po 5 do 6 godzinach od podania dawki.

Odstawienie losartanu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nie powodowało nagłego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi (tzw. zjawisko odbicia). Stosowanie losartanu nie miało klinicznie znaczącego wpływu na częstość pracy serca pomimo istotnego działania obniżającego ciśnienie krwi.

Losartan jest w takim samym stopniu skuteczny u mężczyzn i kobiet oraz u pacjentów młodszych (poniżej 65 lat) i pacjentów starszych z nadciśnieniem.

Badanie LIFE

Badanie LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) było randomizowanym badaniem przeprowadzonym z użyciem potrójnej ślepej próby i aktywnej kontroli u 9193 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 55 do 80 lat z przerostem lewej komory serca stwierdzonym w badaniu EKG. Pacjenci byli losowo przydzielani do grupy przyjmującej 50 mg losartanu raz na dobę lub 50 mg atenololu raz na dobę. Jeżeli nie osiągnięto docelowych wartości ciśnienia tętniczego (<140/90 mmHg), najpierw dodano hydrochlorotiazyd (12,5 mg), jeżeli była potrzeba zwiększano dawkę losartanu lub atenololu do 100 mg raz na dobę. Gdy było to niezbędne w celu uzyskania docelowych wartości ciśnienia tętniczego krwi, dodawano inne leki przeciwnadciśnieniowe, z wyjątkiem inhibitorów ACE, antagonistów angiotensyny II lub beta-blokerów.

Średni czas obserwacji wynosił 4,8 roku.

Pierwszorzędny punkt końcowy był złożony i obejmował zachorowalność i śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych, oceniane jako zmniejszenie łącznej częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, udarów mózgu i zawałów mięśnia sercowego. Ciśnienie krwi zmniejszyło się znacząco do podobnych wartości w obu grupach. Stosowanie losartanu doprowadziło do 13% zmniejszenia ryzyka (p=0,021, 95% przedział ufności: 0,77-0,98) wśród pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy złożony punkt końcowy w porównaniu ze stosowaniem atenololu. Było to głównie wynikiem zmniejszenia częstości występowania udaru mózgu. Leczenie losartanem zmniejszało ryzyko udaru mózgu o 25% w porównaniu z atenololem (p=0,001, 95% przedział ufności: 0,63-0,89). Częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawałów serca nie różniły się istotnie pomiędzy grupami.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd jest tiazydem moczopędnym. Dokładny mechanizm przeciwnadciśnieniowego działania tiazydów nie jest całkowicie znany. Tiazydy działają na mechanizm kanalikowo-nerkowej reabsorcji elektrolitu, zwiększając bezpośrednio wydalanie sodu i chlorków w równych ilościach. Działanie moczopędne hydrochlorotiazydu zmniejsza objętość osocza, zwiększa aktywność reninową w osoczu i zwiększa wydzielanie aldosteronu, a w konsekwencji zwiększa utratę potasu i dwuwęglanów i zmniejsza stężenie potasu w surowicy. Związek renina-aldosteron przebiega za pomocą angiotensyny II i dlatego jednoczesne stosowanie antagonisty receptora angiotensyny II zmierza do zatrzymania utraty potasu związanej z działaniem diuretycznym tiazydu.

Po doustnym podaniu, diureza zaczyna się po 2 godzinach, osiągając szczyt po około 4 godzinach i zakończenie po około 6 do 12 godzinach, a działanie przeciwnadciśnieniowe pozostaje aż do 24 godzin.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Losartan
Po podaniu doustnym losartan jest dobrze wchłaniany i podlega efektowi pierwszego przejścia, w wyniku czego powstaje czynny metabolit – kwas karboksylowy i inne czynne metabolity. Biodostępność losartanu w postaci tabletek wynosi około 33%. Średnie stężenia maksymalne losartanu i jego czynnego metabolitu osiągane są odpowiednio po około 1 godzinie i po 3 do 4 godzinach. Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu standardowego posiłku na profil stężeń losartanu w osoczu.

Dystrybucja

Losartan
Losartan i jego aktywny metabolit są w ~ 99% wiązane z białkami osocza, głównie z albuminami. Objętość dystrybucji losartanu wynosi 34 litry. Badania na szczurach wykazują, że losartan w znikomym stopniu przekracza barierę krew-mózg.

Hydrochlorotiazyd
Hydrochlorotiazyd przenika barierę łożyska, ale nie przenika bariery krew-mózg i jest wydzielany do mleka kobiecego.

Biotransformacja

Losartan
Około 14% dawki losartanu podanego doustnie lub dożylnie ulega przekształceniu do czynnego metabolitu. PO podaniu doustnym lub dożylnym losartanu potasowego oznakowanego węglem ^{14}C, aktywność promieniotwórcza w osoczu była związana głównie z losartanem i jego czynnym metabolitem. U około 1% pacjentów obserwowano minimalne przekształcanie losartanu do czynnego metabolitu.

Dodatkowo, oprócz czynnego metabolitu, powstają metabolity nieaktywne, włączając dwa główne metabolity powstałe w wyniku hydroksylacji bocznego łańcucha butylowego oraz jeden, mniej istotny metabolit – glukuronian N-2 tetrazolowy.

Wydalanie:

Losartan
Klirens osoczowy losartanu i jego czynnego metabolitu 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 około 4% dawki wydalane jest w postaci niezmienionej z moczem, a około 6% wydalane jest z moczem w postaci czynnego metabolitu. Farmakokinetyka losartanu i jego czynnego metabolitu jest liniowa do dawki doustnej 200 mg.

Po podaniu doustnym stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu zmieniają się w sposób wielowykładniczy, a ich okresy półtrwania wynoszą odpowiednio około 2 godzin i 6-9 godzin. Podczas podawania dawki 100 mg raz na dobę ani losartan, ani jego czynny metabolit nie kumulują się w osoczu.

Wydalanie losartanu i jego metabolitów odbywa się z żółcią i moczem. Po doustnym podaniu losartanu znakowanego węglem ^{14}C około 35% aktywności promieniotwórczej stwierdza się w moczu, a 58% w kale.

Hydrochlorotiazyd
Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany, ale podlega szybkiemu wydalaniu przez nerki. W 24-godzinnym badaniu stężenia w surowicy stwierdzono, że okres półtrwania wynosi od 5,6 do 14,8 godzin. Co najmniej 61% dawki doustnej wydalane jest w postaci niezmienionej.

Charakterystyka w różnych grupach pacjentów

Losartan-Hydrochlorotiazyd

Stężenie losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu oraz wchłanianie hydrochlorotiazydu u osób starszych z nadciśnieniem nie różni się znacząco od tych wartości u młodszych pacjentów z nadciśnieniem.
Losartan
Po podaniu doustnym u pacjentów z łagodną do umiarkowanej poalkoholową marskością wątroby, stężenie losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu było odpowiednio 5 i 1,7 raza większe niż stężenia u młodych ochotników płci męskiej.

Ani losartan, ani jego czynny metabolit nie są usuwane za pomocą hemodializy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne pochodzące z ogólnych badań farmakologicznych, badań genotoksyczności oraz kancerogenności nie wykazały szczególnego ryzyka dla ludzi. Potencjalne działanie toksyczne losartanu/hydrochlorotiazydu oceniono na podstawie badań toksyczności doustnych dawek trwających do 6 miesięcy u szczurów i psów, a zaobserwowane w tych badaniach zmiany powodowane były przez losartan. Podawanie skojarzenia losartan/hydrochlorotiazyd powodowało zmniejszenie wartości parametrów dotyczących krwinek czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt), zwiększenie stężenia kwasu mocznikowego w surowicy, zmniejszenie wagi serca (bez zmian histologicznych) i zmiany w układzie żołądkowo-jelitowym (uszkodzenie błony śluzowej, owrzodzenie, nadżerki, krwawienia). Nie ma dowodu na działanie teratogenne u szczurów czy królików, którym podawano skojarzenie losartan/hydrochlorotiazyd. Toksyczny wpływ na płód u szczurów obserwowano u generacji F1 w postaci powstania dodatkowych żeber, jeśli samica przyjmowała lek w okresie ciąży. Jak zaobserwowano, losartan powoduje działania niepożądane u płodów i noworodków szczura, włączając toksyczne działanie na nerki i śmiertelność płodów, zdarzające się jeśli ciężarnej samicy podawano skojarzenie losartan/hydrochlorotiazyd podczas późnej ciąży i(lub) laktacji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

<u>Rdzeń tabletki</u>
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
kukurydziana skrobia żelowana, kukurydziana
Magnezu stearynian

<u>Otoczka</u>
Hypromeloza
Hydroksypropyloceluloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Żółcień chinolinowa
Lak aluminiowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/Aluminium
Wielkości opakowań:
10, 14, 28, 30, 50, 56, 98, 100 tabletek powlekanych

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
71 034 Böblingen
Niemcy

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO