

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Każda tabletki zawiera 115,8 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe, okrągłe tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy STADAZAR HCT wskazany jest w leczeniu nadciśnienia samoistnego u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania losartanu lub hydrochlorotiazydu w monoterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy STADAZAR HCT można stosować jednocześnie z innymi produktami przeciwnadciśnieniowymi.

Tabletki powlekane STADAZAR HCT należy połykać w całości (nie należy ich żuć), raz na dobę, popijając szklanką wody.

Tabletki można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Nadciśnienie tętnicze

Produkt leczniczy złożony zawierający losartan i hydrochlorotiazyd nie jest wskazany do stosowania podczas rozpoczynania leczenia. Należy go podawać pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii losartanem lub hydrochlorotiazydem.

Zaleca się oddzielne dostosowania dawki poszczególnych składników (losartanu i hydrochlorotiazydu).

Jeżeli jest to klinicznie uzasadnione, można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na leczenie skojarzone u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane.

Zazwyczaj stosowana dawka podtrzymująca to jedna tabletki produktu STADAZAR HCT o mocy 50 mg+12,5 mg (50 mg losartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu) raz na dobę. U pacjentów, którzy nie reagują odpowiednio na leczenie produktem STADAZAR HCT o mocy 50 mg+12,5 mg, dawkę

można zwiększyć do jednej tabletki produktu STADAZAR HCT o mocy 100 mg+25 mg (100 mg losartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu) raz na dobę. Maksymalna dawka wynosi jedną tabletkę produktu STADAZAR HCT o mocy 100 mg+25 mg raz na dobę.

Zazwyczaj maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje w ciągu pierwszych 3 do 4 tygodni po rozpoczęciu leczenia.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i pacjentów hemodializowanych

Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (tj. klirens kreatyniny 30-50 ml/min). Nie zaleca się stosowania produktu złożonego zawierającego losartan i hydrochlorotiazyd u pacjentów hemodializowanych. Nie wolno stosować produktu złożonego zawierającego losartan i hydrochlorotiazyd u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (tj. klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową

Przed podaniem produktu złożonego STADAZAR HCT należy wyrównać niedobór płynów i (lub) sodu.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby

Produkt złożony STADAZAR HCT jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Zazwyczaj nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u dzieci i młodzieży (< 18 lat)

Brak doświadczenia ze stosowaniem u dzieci i młodzieży. Dlatego nie należy stosować produktu złożonego STADAZAR HCT u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na losartan, pochodne sulfonamidów (takie jak hydrochlorotiazyd) lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych.
- Oporna na leczenie hipokaliemia lub hiperkalcemia.
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby; zastój żółci lub niedrożność dróg żółciowych.
- Oporna na leczenie hiponatremia.
- Objawowa hiperurykemia/dna moczanowa.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).
- Bezmocz.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Losartan

Obrzęk naczynioruchowy

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

Niedociśnienie tętnicze i zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa

Objawowe niedociśnienie, występujące zazwyczaj po podaniu pierwszej dawki, może wystąpić u pacjentów z niedoborem płynów i (lub) sodu spowodowanym podawaniem dużych dawek leków moczopędnych, dietą z ograniczeniem soli, biegunką lub wymiotami.

Powyższe zaburzenia należy wyrównać przed zastosowaniem produktu złożonego STADAZAR HCT (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Zaburzenia równowagi elektrolitowej są częste u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, z cukrzycą lub bez cukrzycy, więc należy zwrócić na to uwagę. Z tego powodu należy uważnie monitorować stężenie potasu w osoczu i klirens kreatyniny, szczególnie u pacjentów z niewydolnością serca i klirensiem kreatyniny 30 -50 ml/min.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu i substytutów soli zawierających potas z produktem STADAZAR HCT (patrz punkt 4.5).

Zaburzenie czynności wątroby

Ponieważ dane farmakokinetyczne wskazują na znaczne zwiększenie stężenia losartanu w osoczu u pacjentów z marskością wątroby, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu STADAZAR HCT u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby w wywiadzie. Brak doświadczeń terapeutycznych dotyczących stosowania losartanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Z tego powodu produkt STADAZAR HCT jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Zaburzenie czynności nerek

Istnieją doniesienia o występowaniu zaburzeń czynności nerek, w tym niewydolności nerek w następstwie hamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron (w szczególności u pacjentów, u których czynność nerek zależy od układu renina-angiotensyna-aldosteron, np. pacjenci z ciężką niewydolnością serca lub istniejącym wcześniej zaburzeniem czynności nerek).

Podobnie jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, odnotowano także zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki; zmiany czynności nerek mogą być odwracalne po odstawieniu leku. Losartan należy stosować ostrożnie u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki.

Przeszczepienie nerki

Brak doświadczeń u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepieniu nerki.

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem przeważnie nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna.

Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu STADAZAR HCT.

Choroba niedokrwienna serca i choroba naczyniowa mózgu

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

Niewydolność serca

Podobnie, jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, u pacjentów z ciężką niewydolnością serca, z lub bez zaburzenia czynności nerek, istnieje ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i (często ostrych) zaburzeń czynności nerek.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej albo z kardiomiopatią przerostową.

Różnice etniczne

Podobnie jak zaobserwowano w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, losartan i inni antagoniści angiotensyny są wyraźnie mniej skuteczni w obniżaniu ciśnienia tętniczego u osób rasy

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

Ciąża

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

Hydrochlorotiazyd

Niedociśnienie tętnicze i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, u niektórych pacjentów może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Należy obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy kliniczne zaburzeń wodno-elektrolitowych, np. zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej, hiponatremia, zasadowica hipochloremiczna, hipomagnezemia lub hipokaliemia, które mogą wystąpić w przypadku biegunki lub wymiotów. U pacjentów przyjmujących leki moczopędne należy regularnie oznaczać stężenie elektrolitów w osoczu. Wysoka temperatura otoczenia może powodować wystąpienie hiponatremii z rozcieńczenia u pacjentów z obrzękami.

Wpływ na metabolizm i układ wewnątrzwydzielniczy

Podawanie tiazydów może zaburzać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych, w tym insuliny (patrz punkt 4.5). Podczas leczenia tiazydami może się ujawnić cukrzyca utajona.

Tiazidy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, co może spowodować przemijające i niewielkie zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Znaczna hiperkalcemia może być objawem utajonej nadczynności przytarczyc.

Tiazidy należy odstawić przed wykonaniem badań czynnościowych przytarczyc.

Podawanie tiazydowych leków moczopędnych może być związane ze zwiększeniem stężenia cholesterolu i trójglicerydów.

U niektórych pacjentów podawanie tiazydowych leków moczopędnych może przyspieszać wystąpienie hiperurykemii lub dny. Ponieważ losartan zmniejsza stężenie kwasu moczowego we krwi, skojarzenie losartanu z hydrochlorotiazydem zmniejsza hiperurykemię wywołaną diuretykiem.

Zaburzenie czynności wątroby

Należy zachować ostrożność w przypadku podawania tiazydów pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby lub z postępującą chorobą wątroby, ponieważ mogą powodować cholestazę wewnątrzwątrobową, a nawet niewielkie zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej mogą przyspieszyć wystąpienie śpiączki wątrobowej.

Produkt STADAZAR HCT jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Informacje ogólne

U pacjentów otrzymujących tiazidy mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, zarówno u osób z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie, jak i bez takiego wywiadu. Istnieją doniesienia o zaostrzeniu lub aktywacji tocznia rumieniowatego układowego podczas stosowania tiazydów.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni zażywać tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Losartan

Wykazano, że jednoczesne stosowanie ryfampicyny i flukonazolu zmniejsza stężenie czynnego metabolitu. Kliniczne znaczenie tego zjawiska nie jest znane.

Podobnie jak inne produkty lecznicze blokujące angiotensynę II lub jej działanie, jednoczesne stosowanie innych produktów powodujących zatrzymanie potasu (np. leków moczopędnych oszczędzających potas: spironolakton, triamteren, amilorid), suplementów potasu lub substytutów soli zawierających potas może powodować zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Nie zaleca się takiego leczenia skojarzonego.

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych wpływających na wydalanie sodu, wydalanie litu może być zmniejszone. Należy regularnie oznaczać stężenie litu w surowicy, jeżeli sole litu są stosowane jednocześnie z antagonistami receptora angiotensyny II.

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych – NLPZ (tj. wybiórczych inhibitorów COX-2, kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwzapalnych) oraz niewybiórczych NLPZ może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II lub leków moczopędnych i NLPZ może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek oraz do zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Takie leczenie skojarzone należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u osób w wieku podeszłym. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu terapii skojarzonej oraz okresowo w późniejszym czasie.

U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, leczonych NLPZ, w tym wybiórczymi 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 przeciwpyschotyczne, baklofen, amifostyna: jednoczesne stosowanie z lekami, które jako główne działanie lub jako działanie niepożądane powodują zmniejszenie ciśnienia tętniczego, może zwiększyć ryzyko wystąpienia niedociśnienia.

Hydrochlorotiazyd

Następujące produkty lecznicze mogą oddziaływać z tiazydowymi lekami moczopędnymi podczas jednoczesnego stosowania:

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

Leki przeciwcukrzycowe (doustne i insulina)

Leczenie tiazydami może wpływać na tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych. Metforminę należy stosować ostrożnie ze względu na ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej powodowanej przez możliwą czynnościową niewydolność nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe
Występuje działanie addytywne.

Kolestyramina i kolestypol (żywice)

Obecność żywic anionowymiennych utrudnia wchłanianie hydrochlorotiazydu. Pojedyncze dawki

kolestyraminy lub kolestypolu wiąże hydrochlorotiazyd i zmniejszają jego wchłanianie z przewodu pokarmowego odpowiednio do 85% i 43%.

Kortykosteroidy, ACTH

Nasilenie niedoboru elektrolitów, zwłaszcza hipokaliemii.

Aminy zwiększające ciśnienie tętnicze (np. adrenalina)

Możliwa osłabiona reakcja na aminy presyjne, ale nie w stopniu wykluczającym ich stosowanie.

Leki zwiotczające mięśnie szkieletowe, niedepolaryzujące (np. tubokuraryna)

Możliwe nasilenie reakcji na leki zwiotczające mięśnie.

Lit

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

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny (probenecyd, sulfinpirazon i allopurynol)

Może być konieczne dostosowanie dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem, ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne stosowanie tiazydów może zwiększyć częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

Leki przeciwocholinergiczne (np. atropina, biperiden)

Zwiększenie dostępności biologicznej leków moczopędnych z grupy tiazydów poprzez zmniejszenie motoryki żołądkowo-jelitowej oraz częstości opróżniania żołądka.

Leki cytotoksyczne (np. cyklofosfamid, metotrekast)

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

Salicylany

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

Metylodopa

Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej występującej podczas jednoczesnego stosowania hydrochlorotiazydu i metylodopy.

Cyklosporyna

Jednoczesne leczenie cyklosporyną może zwiększyć ryzyko wystąpienia hiperurykemii oraz zaburzeń o typie dny.

Glikozydy naparstnicy

Hipokaliemia lub hipomagnezemia powodowane przez tiazydy mogą sprzyjać wystąpieniu zaburzeń rytmu serca związanych ze stosowaniem glikozydów naparstnicy.

Produkty lecznicze, na które wpływają zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi

Zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu w surowicy krwi oraz badanie EKG w przypadku stosowania produktu STADAZAR HCT z produktami leczniczymi, na które wpływają zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi (np. glikozydami naparstnicy i lekami przeciwaritmicznymi) oraz z następującymi produktami leczniczymi, które powodują częstoskurcz komorowy typu *torsades de pointes* (w tym z niektórymi lekami przeciwaritmicznymi); hipokaliemia jest czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu *torsades de pointes*:

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

- niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol),
- inne (np. beprydyd, cyzapryd, difemanil, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, terfenadyna, winkamina podawana dożylnie).

Sole wapnia

Leki moczopędnie z grupy tiazydów mogą powodować zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi z powodu zmniejszonego wydalania. W przypadku konieczności stosowania suplementów wapnia, należy kontrolować stężenie wapnia w surowicy krwi oraz odpowiednio dostosować dawkę wapnia.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

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

Karbamazepina

Ryzyko objawowej hiponatremii. Konieczne są badania fizykalne i laboratoryjne.

Preparaty kontrastujące zawierające jod

W przypadku odwodnienia spowodowanego stosowaniem leków moczopędnych istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza w przypadku dużych dawek produktów zawierających jod. Przed podaniem należy ponownie nawodnić pacjentów.

Produkty lecznicze związane z utratą potasu i hipokaliemią np. amfoterycyna B (pozażelitowo), kortykosteroidy, ACTH lub leki przeczyszczające pobudzające perystaltykę
Hydrochlorotiazyd może nasilić zaburzenia elektrolitowe, zwłaszcza hipokaliemię.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Ze względu na działanie poszczególnych składników produktu złożonego na ciążę, nie zaleca się stosowania produktu STADAZAR HCT podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie produktu STADAZAR HCT jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Choć brak kontrolowanych danych epidemiologicznych odnośnie ryzyka podczas stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA), podobne ryzyko może dotyczyć tej grupy leków. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie AIIRA i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

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

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

Noworodki, których matki przyjmowały AIIRA należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Doświadczenia dotyczące stosowania hydrochlorotiazydu podczas ciąży, zwłaszcza podczas pierwszego trymestru ciąży, są ograniczone. Badania na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazydu wiadomo, że jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może zaburzać

przepływ płodowo-łożyskowy i powodować u płodu lub noworodka objawy, takie jak żółtaczka, zaburzenia elektrolitowe i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazyd nie należy stosować w leczeniu obrzęków u kobiet w ciąży, nadciśnienia tętniczego wywołanego ciążą lub stanu przedrzucawkowego z powodu możliwości zmniejszenia objętości osocza i przepływu łożyskowego, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazyd nie należy stosować w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży, w wyjątkiem rzadkich przypadków, gdy nie można zastosować innego leczenia.

Karmienie piersią

Ze względu na brak danych odnośnie stosowania produktu STADAZAR HCT podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu STADAZAR HCT, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka. Zaleca się podawanie innych preparatów, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią.

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

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

Należy jednak mieć na uwadze, że w czasie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, podczas leczenia nadciśnienia tętniczego mogą czasami wystąpić zawroty głowy i senność. W szczególności dotyczy to początkowego okresu leczenia, zwiększania dawki lub zmiany leku, jak również interakcji z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z klasyfikacją układowo-narządową i następującą częstością występowania:

Bardzo często: $\geq 1/10$

Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$

Rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$

Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$

Nie znana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem losartanu potasowego i hydrochlorotiazydu nie stwierdzono występowania działań niepożądanych charakterystycznych dla skojarzenia tych substancji. Występowały jedynie takie działania niepożądane, jakie opisywano wcześniej w odniesieniu do losartanu potasowego i (lub) hydrochlorotiazydu.

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

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby

Badania diagnostyczne

Rzadko: hiperkaliemia, zwiększenie aktywności ALAT

Podczas stosowania produktu STADAZAR HCT mogą wystąpić następujące działania niepożądane, charakterystyczne dla poszczególnych substancji czynnych:

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

Zaburzenia psychiczne

Często: bezsenność

Niezbyt często: niepokój, zaburzenia lękowe, zaburzenia paniczne, dezorientacja, depresja, niezwykle sny, zaburzenia snu, senność, zaburzenia pamięci

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego

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

Zaburzenia oka

Niezbyt często: niewyraźne widzenie, pieczenie/klucie 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, incydent naczyniowo-mózgowy, zawał mięśnia sercowego, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca (migotanie przedsionków, bradykardia zatokowa, tachykardia, tachykardia komorowa, migotanie komór)

Zaburzenia naczyniowe:

Niezbyt często: zapalenie naczyń krwionośnych

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

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

Niezbyt często: zaburzenia dotyczące gardła, zapalenie gardła, zapalenie krtani, duszność, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa, nieżyt błony śluzowej nosa, przekrwienie dróg oddechowych

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: ból brzucha, nudności, biegunka, niestrawność

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Nie znana: zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często: łysienie, zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, uderzenia gorąca z zaczerwienieniem, nadwrażliwość na światło, świąd, wysypka, pokrzywka, pocenie się

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Często: kurcze mięśni, ból pleców, ból nóg, ból mięśni

Niezbyt często: ból ramion, obrzęk stawów, ból kolana, ból mięśniowo-szkieletowy, ból barku, sztywność, ból stawów, zapalenie stawów, ból biodra, fibromialgia, osłabienie mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

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

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: osłabienie popędu płciowego, 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 wartości hematokrytu i stężenia hemoglobiny

Niezbyt często: nieznaczne zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi

Bardzo rzadko: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny.

Hydrochlorotiazyd

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje anafilaktyczne

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: anoreksja, hiperglikemia, hiperurykemia, hipokaliemia, 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 krwionośnych (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: zespół zaburzeń oddechowych, w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: żółtaczka (cholestaza wewnątrzwątrobową), zapalenie trzustki

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: nadwrażliwość na światło, pokrzywka, toksyczna martwica 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 pochodzenia ośrodkowego

4.9 Przedawkowanie

Brak specyficznych danych dotyczących leczenia przedawkowania produktu złożonego zawierającego losartan i hydrochlorotiazyd. Leczenie jest objawowe i podtrzymujące. Należy przerwać podawanie produktu i uważnie obserwować pacjenta. Sugerowane postępowanie obejmuje wywołanie wymiotów, jeśli przedawkowanie nastąpiło niedawno oraz wyrównanie odwodnienia, zaburzeń elektrolitowych, leczenie śpiączki wątrobowej i niedociśnienia za pomocą standardowego leczenia.

Losartan

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

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

Hydrochlorotiazyd

Najczęściej występują objawy spowodowane niedoborem elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia, hiponatremia) oraz odwodnieniem na skutek nadmiernej diurezy. Jeśli jednocześnie podawane są preparaty naparstnicy, hipokaliemia może powodować zaburzenia rytmu serca.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakodynamiczna: preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i diuretyki

Kod ATC: C09DA01

Losartan-hydrochlorotiazyd

Składniki tego połączenia wywierają działanie addytywne przeciwnadciśnieniowe zmniejszając ciśnienie tętnicze w większym stopniu, niż każdy ze składników z osobna. Działanie to wynika z sumowania się efektu działania przeciwnadciśnieniowego obu składników. Dodatkowo, z powodu działania moczopędnego, hydrochlorotiazyd nasila aktywność osoczną reniny, wydzielanie aldosteronu i zmniejsza stężenie potasu w surowicy, a zwiększa stężenie angiotensyny II.

Losartan blokuje wszystkie fizjologicznie istotne działania angiotensyny II oraz poprzez hamowanie aldosteronu, powoduje zatrzymanie utraty potasu związane z działaniem diuretyków.

Wykazano, że losartan ma przemijające i łagodne działanie powodujące zwiększenie wydalania kwasu moczowego z moczem. Hydrochlorotiazyd powoduje umiarkowane zwiększenie stężenia kwasu moczowego. Połączenie losartanu i hydrochlorotiazidu prowadzi do zmniejszenia hiperurykემii wywołanej diuretykami.

Działanie przeciwnadciśnieniowe trwa 24 godziny. W badaniach klinicznych trwających przez co najmniej rok działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymywało się podczas ciągłego stosowania. Pomimo znacznego zmniejszenia ciśnienia krwi, podawanie losartanu z hydrochlorotiazidem nie wywierało istotnego klinicznie wpływu na częstość akcji serca. W badaniach klinicznych po 12 tygodniach stosowania 50 mg losartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazidu, zmniejszenie rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej wynosiło średnio do 13,2 mmHg.

Połączenie losartanu i hydrochlorotiazidu skutecznie zmniejsza ciśnienie krwi u mężczyzn i kobiet, osób rasy czarnej i osób innych ras oraz u pacjentów młodszych (<65 lat) i starszych (≥65 lat) oraz jest skuteczne w leczeniu wszystkich stopni nadciśnienia.

Losartan

Losartan jest syntetycznym antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT₁) do stosowania doustnego. Angiotensyna II, silnie obkurczająca naczynia, jest głównym czynnym hormonem układu renina-angiotensyna i ważnym czynnikiem w patofizjologii nadciśnienia. Angiotensyna II wiąże się z receptorem AT₁, który znajduje się w wielu tkankach (np. w mięśniówce gładkiej naczyń krwionośnych, w nadnerczach, w nerkach i w sercu) i pobudza wiele ważnych działań biologicznych, w tym obkurczanie naczyń krwionośnych i uwalnianie aldosteronu. Angiotensyna II stymuluje też proliferację komórek mięśni gładkich.

Losartan wybiórczo blokuje receptor AT₁. *In vitro* oraz *in vivo*, zarówno losartan i jego farmakologicznie czynny metabolit – kwas karbonylowy E-3174 – blokują wszystkie fizjologicznie istotne działania angiotensyny II, niezależnie od źródła czy szlaku jej syntezy.

Losartan nie ma działania agonistycznego; nie blokuje receptorów innych hormonów, ani kanałów jonowych ważnych dla regulacji układu sercowo-naczyniowego. Dodatkowo, nie hamuje on też ACE (kininazy II), enzymu rozkładającego bradykininę. W związku z tym, nie dochodzi do potencjalizacji działań niepożądanych zjawisk, w których pośredniczy bradykinina.

Podczas podawania losartanu usunięcie ujemnego sprzężenia zwrotnego angiotensyny II na wydzielanie reniny powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza (PRA, ang. plasma-renin activity). Zwiększenie aktywności PRA powoduje zwiększenie stężenia angiotensyny II w osoczu. Pomimo to, utrzymuje się działanie przeciwnadciśnieniowe i hamowanie stężenia aldosteronu w osoczu, co dowodzi skutecznej blokady receptora angiotensyny II. Po przerwaniu stosowania losartanu stężenie PRA i angiotensyny II zmniejsza się w ciągu 3 dni do wartości wyjściowych.

Zarówno losartan, jak i jego główny czynny metabolit, mają znacznie silniejsze powinowactwo do receptora AT₁ niż do receptora AT₂. Czynny metabolit jest w przeliczeniu wagowym od 10 do 40 razy bardziej skuteczny niż sam losartan.

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 hydrochlorotiazidem była podobna i była znacząco mniejsza niż w grupie pacjentów leczonych inhibitorem ACE. Ponadto w ogólnej analizie 16 badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą, z udziałem 4131 pacjentów, częstość spontanicznego zgłaszania kaszlu w grupie pacjentów leczonych losartanem była podobna (3,1%) jak w grupie pacjentów leczonych placebo (2,6%) lub w grupie przyjmującej hydrochlorotiazyd (4,1%), podczas gdy w grupie pacjentów leczonych inhibitorem ACE wynosiła 8,8%.

U pacjentów z nadciśnieniem i białkomoczem bez współistniejącej cukrzycy, podawanie losartanu

potasu powodowało istotne zmniejszenie białkomoczu, wydalania frakcji IgG globulin i albumin w moczu. Losartan utrzymuje wskaźnik przesączania kłębuszkowego i zmniejsza frakcję filtracyjną. Na ogół u większości pacjentów losartan powoduje zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy (zwykle $< 0,4$ mg/dl), które utrzymuje się podczas długotrwałego stosowania.

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

U pacjentów z niewydolnością lewej komory serca losartan podawany w jednorazowej dawce dobowej 25 mg lub 50 mg powodował korzystne działania hemodynamiczne i neurohormonalne, charakteryzujące się odpowiednio: zwiększeniem wskaźnika sercowego, zmniejszeniem ciśnienia zaklinowania 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 łagodnym do umiarkowanego samoistnym nadciśnieniem tętniczym powodowało statystycznie istotne zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi. Pomiar ciśnienia tętniczego po 24 godzinach od podania, w porównaniu do wartości po 5-6 godzinach od podania dawki wykazał, że zmniejszenie ciśnienia utrzymuje się przez 24 godziny; zachowany jest przy tym naturalny rytm dobowy. Zmniejszenie ciśnienia tętniczego pod koniec czasu do podania następnej dawki wynosiło około 70-80% działania stwierdzanego po 5-6 godzinach od podania dawki.

Przerwanie podawania losartanu u pacjentów z nadciśnieniem nie powodowało gwałtownego zwiększenia ciśnienia tętniczego (efektu z odbicia). Pomimo znacznego zmniejszenia ciśnienia tętniczego losartan nie ma istotnego wpływu na częstość pracy serca.

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

Badanie LIFE

Badanie Losartan Intervention For Endpoint (LIFE) było randomizowane, potrójnie zaślepiene, kontrolowane grupą otrzymującą aktywne leczenie i obejmowało 9193 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 55 do 80 lat, z udokumentowanym elektrokardiograficznie przerostem lewej komory serca. Pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej 50 mg losartanu ($n=4605$) raz na dobę lub 50 mg atenololu. Jeśli nie uzyskano docelowej wartości ciśnienia krwi ($<140/90$ mmHg), najpierw dodawano hydrochlorotiazyd (12,5 mg), a następnie, w razie potrzeby, zwiększano dawkę losartanu lub atenololu do 100 mg raz na dobę. W razie konieczności, aby osiągnąć docelowe ciśnienie

krwi, do schematu leczenia dodawano inne leki przeciwnadciśnieniowe, z wyjątkiem inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II czy beta-adrenolityków.

Średni okres obserwacji następczej wynosił 4,8 roku.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była łączna liczba zachorowalności i śmiertelności sercowo-naczyniowej, ocenianej jako zmniejszenie łącznej liczby zgonów sercowo-naczyniowych, udarów i zawałów serca. W obydwu grupach wystąpiło istotne zmniejszenie ciśnienia tętniczego do podobnych wartości. W porównaniu do atenololu, leczenie losartanem powodowało zmniejszenie ryzyka wystąpienia złożonego pierwszorzędownego punktu końcowego o 13% ($p=0,021$, 95% przedział ufności 0,77-0,98). Wyniki przypisano głównie zmniejszeniu incydentów udaru mózgu. Stosowanie losartanu zmniejszyło ryzyko wystąpienia udaru mózgu o 25% ($p=0,001$; 95% przedział ufności 0,63 -0,89) w porównaniu do atenololu. Częstość występowania umieralności sercowo-naczyniowej nie wykazywała statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd jest diuretykiem tiazydowym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego tiazydów nie został do końca poznany. Tiazidy wpływają na wchłanianie zwrotne elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorku w przybliżeniu w podobnych ilościach. Działanie diuretyczne hydrochlorotiazidu powoduje zmniejszenie objętości osocza, zwiększenie aktywności reniny w osoczu, zwiększenie wydzielania aldosteronu, co prowadzi do zwiększenia utraty potasu i wodorowęglanów z moczem oraz zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. Mediatorem układu renina-aldosteron jest angiotensyna II, dlatego jednocześnie podawanie antagonisty receptora angiotensyny II powoduje zatrzymanie utraty potasu związane z działaniem diuretyków.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Losartan

Po podaniu doustnym, losartan wchłania się dobrze i podlega metabolizmowi pierwszego przejścia tworząc czynny kwas karboksylowy i inne nieczynne metabolity. Biodostępność układowa losartanu wynosi około 33%. Średnie maksymalne stężenie w osoczu losartanu i jego czynnego metabolitu występuje odpowiednio po 1 godzinie i po 3-4 godzinach. Nie obserwowano znaczących zmian w profilu stężenia osoczkowego po podaniu losartanu wraz ze standardowym posiłkiem.

Dystrybucja

Losartan

Zarówno losartan, jak i jego czynny metabolit, są w $\geq 99\%$ wiązane z białkami osocza, głównie albuminą. Objętość dystrybucji wynosi 34 litry. Badania u szczurów wskazują, że losartan przenika przez barierę krew-mózg w niewielkim stopniu lub wcale.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd przechodzi przez łożysko, nie przenika przez barierę krew-mózg, ale wydzielany jest do mleka karmiących matek.

Biotransformacja

Losartan

Około 14% losartanu podanego dożylnie lub doustnie jest przekształcane w czynny metabolit. Po doustnym i dożylnym podaniu losartanu znakowanego ^{14}C radioaktywność krążącego osocza zależy głównie od losartanu i jego czynnego metabolitu. U około 1% osób stwierdzono niskie przekształcanie się losartanu w jego czynny metabolit.

Oprócz czynnego metabolitu, powstają metabolity nieczynne, w tym dwa główne, powstające drogą hydroksylacji bocznego łańcucha butylowego oraz jeden o mniejszym znaczeniu, glukuronian N-2- tetrazolowy.

Eliminacja

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 74 ml/min i 26 ml/min.

Po podaniu doustnym około 4% dawki ulega wydaleniu z moczem w postaci niezmienionej, a około 6% dawki wydaleniu z moczem w postaci jego czynnego metabolitu. Do dawki 200 mg/dobę farmakokinetyka losartanu i jego czynnego metabolitu jest liniowa.

Po podaniu doustnym stężenie losartanu potasowego i jego czynnego metabolitu w osoczu zmniejsza się wykładniczo, z końcowym okresem półtrwania wynoszącym odpowiednio około 2 godzin i 6-9 godzin. Po podaniu dawki 100 mg raz na dobę nie występuje znacząca kumulacja losartanu ani jego czynnego metabolitu w osoczu.

Na eliminację losartanu i jego metabolitów składa się ich wydalanie z żółcią i z moczem. Po doustnej dawce znakowanego ^{14}C losartanu potasowego u ludzi, około 35% radioaktywności odzyskuje się w moczu, a 58% w kale.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd jest szybko wydalany drogą nerkową. Około 61% dawki doustnej jest wydalone w postaci niezmienionej w ciągu 24 godzin. Obserwując stężenie leku w osoczu przez co najmniej 24 godziny stwierdzono, że okres półtrwania wynosi od 5,6 do 14,8 godzin. Co najmniej 61% dawki podanej doustnie jest wydalone w postaci niezmienionej w ciągu 24 godzin.

Specjalne grupy pacjentów

Losartan-hydrochlorotiazyd

U pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem, stężenie w osoczu losartanu i jego czynnego metabolitu nie wykazuje istotnej różnicy w porównaniu z młodszymi pacjentami z nadciśnieniem tętniczym.

Losartan

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej poalkoholową marskością wątroby, stężenie w osoczu losartanu i jego czynnego metabolitu po podaniu doustnym było odpowiednio 5 razy i 1,7 razy większe niż u zdrowych, młodych ochotników płci męskiej.

Losartanu ani jego czynnego metabolitu nie można usunąć drogą hemodializy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Potencjalną toksyczność kombinacji losartan-hydrochlorotiazyd oceniano w badaniach nad toksycznością przewlekłą u szczurów i psów po dawkowaniu doustnym trwającym do 6 miesięcy. Zmiany spowodowane przez wspomnianą kombinację leków można przypisać przede wszystkim działaniu wchodzącego w jej skład losartanu. Połączenie losartanu i hydrochlorotiazidu powodowało pogorszenie parametrów krwinek czerwonych (liczby erytrocytów, ilości hemoglobiny, hematokrytu), podwyższenie stężenia azotu mocznikowego we krwi i zmniejszenie wagi serca (bez zmian histologicznych) oraz zmiany dotyczące przewodu pokarmowego (uszkodzenie błony śluzowej, owrzodzenia, nadżerki, krwotoki). Po podaniu losartanu-hydrochlorotiazidu szczurom i królikom nie odnotowano żadnych cech działania teratogennego. U szczurów wystąpiło działanie toksyczne na płody, cechujące się niewielkim wzrostem odsetka nadliczbowych żeber u potomstwa F1, gdy samice otrzymywały badane leki przed i w trakcie ciąży. Podobnie jak to obserwowano podczas badania samego losartanu, wystąpiły niepożądane objawy u płodów i noworodków, jak obniżona masa ciała i toksyczne uszkodzenie nerek, gdy ciężarne samice szczuta otrzymywały losartan-hydrochlorotiazyd w późnej fazie ciąży i (lub) w okresie laktacji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Skrobia żelowana, kukurydziana

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza

Makrogol 400

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/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 112, 126, 154 i 196 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel, Niemcy

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

Pozwolenie nr 15446

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

08.04.2009

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

07.04.2010