

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Losartan HCT Bluefish, 100 mg + 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg losartanu potasowego oraz 25 mg hydrochlorotiazydu.

Substancje pomocnicze:

Każda tabletki powlekana zawiera 310 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Żółte, okrągłe tabletki powlekane z linią podziału.

Linia podziału tylko ułatwia przełamanie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podzielenia na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Losartan HCT Bluefish wskazany jest w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u pacjentów, których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas leczenia tylko losartanem lub tylko hydrochlorotiazydem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ten produkt leczniczy dostępny jest w dwóch mocach: 50 mg + 12,5 mg i 100 mg + 25 mg.

Dawkowanie

Nadciśnienie tętnicze

Losartanu z hydrochlorotiazydem 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 pojedynczych składników (losartanu i hydrochlorotiazydu).

W odpowiednich klinicznych przypadkach można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na leczenie skojarzone u pacjentów, których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane.

Zwykle dawką podtrzymującą produktu leczniczego Losartan HCT Bluefish jest jedna tabletki produktu leczniczego Losartan HCT Bluefish 50 mg + 12,5 mg (losartan 50 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg) raz na dobę. W przypadku pacjentów, u których nie wystąpiło odpowiednie działanie jednej tabletki produktu leczniczego Losartan HCT Bluefish 50 mg + 12,5 mg dawkę można zwiększyć do jednej tabletki produktu leczniczego Losartan HCT Bluefish 100 mg + 25 mg raz na dobę (losartan

100 mg/hydrochlorotiazyd 25 mg). Dawką maksymalną jest jedna tabletką produktu leczniczego Losartan HCT Bluefish 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 zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów hemodializowanych:

Dostosowanie początkowego dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (tj. klirens kreatyniny 30-50 ml/min) nie jest konieczne. Losartan/hydrochlorotiazyd nie jest zalecany do stosowania u pacjentów hemodializowanych. Tabletek losartanu/hydrochlorotiazylu nie wolno stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (tj. klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej:

Przed zastosowaniem tabletek losartanu/hydrochlorotiazylu należy skorygować zmniejszoną objętość krwi krążącej i (lub) zmniejszone stężenie sodu.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:

Losartan/hydrochlorotiazyd jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u pacjentów w wieku podeszłym:

Dostosowanie dawkowania u osób w wieku podeszłym nie jest zazwyczaj konieczne.

Stosowanie u dzieci i młodzieży (< 18 lat)

Brak jest doświadczeń u dzieci i młodzieży. Dlatego losartanu/hydrochlorotiazylu nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Losartan HCT Bluefish można stosować jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4,3, 4,4, 4,5 i 5.1).

Losartan HCT Bluefish należy łykać popijając szklanką wody.

Losartan HCT Bluefish można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na losartan, substancje będące pochodnymi sulfonamidu (takie, jak hydrochlorotiazyd) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1;
- Oporny na leczenie niedobór potasu we krwi lub nadmiar wapnia we krwi;
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, zastój żółci oraz zaburzenia zatykające drogi żółciowe;
- Oporny na leczenie niedobór sodu we krwi;
- Objawowe nadmierne stężenie kwasu moczowego we krwi/dna;
- 2. i 3. trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6);
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (tj. klirens kreatyniny < 30 ml/min);
- Bezmocz.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Losartan HCT Bluefish z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Losartan

Obrzęk naczynioruchowy

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 krwi krążącej

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 ilości soli w diecie, biegunki lub wymiotów. Takie niedobory należy wyrównać przed podaniem tabletek produktu leczniczego Losartan/HCT Bluefish (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 ściśle obserwować należy pacjentów z niewydolnością serca oraz klirensem kreatyniny od 30 do 50 ml/min.

Jednoczesne stosowanie losartanu/hydrochlorotiazydu i leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu oraz substytutów 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 produkt leczniczy Losartan HCT Bluefish u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie. Brak jest doświadczeń terapeutycznych w leczeniu losartanem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego też, produkt leczniczy Losartan HCT Bluefish jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

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

Przeszczep nerki

Brak jest doświadczeń u pacjentów po niedawno przebytym przeszczepie nerki.

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym aldosteronizmem przeważnie nie będą reagować na leki przeciwnadciśnieniowe, działające przez hamowanie aktywności układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Losartan HCT Bluefish.

Choroba niedokrwienna serca i choroby naczyniowo-mózgowe

Podobnie jak w przypadku innych leków 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 ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek lub bez, istnieje - tak jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna - ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i (często ostrej) niewydolności nerek.

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu
Tak jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazane jest zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu.

Różnice etniczne

Jak zaobserwowano w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, losartan i inni antagoniści angiotensyny zdecydowanie mniej skutecznie zmniejszają ciśnienie krwi u osób rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu większej częstości występowania stanów małego stężenia reniny w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA) 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 AIIIRA uważane jest za niezbędne. W przypadku rozpoznania ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie AIIIRA oraz, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

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

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

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

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

Hydrochlorotiazyd

Niedociśnienie i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków przeciwnadciśnieniowych, u niektórych pacjentów może wystąpić objawowe niedociśnienie. Pacjentów należy obserwować w celu kontroli czy nie wystąpiły kliniczne objawy zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej, np. zmniejszenie objętości krwi krążącej, niedobór sodu we krwi, zasadowica z małym stężeniem chlorków we krwi, niedobór magnezu we krwi lub niedobór potasu we krwi, które mogą wystąpić przy współistniejącej bieguncie lub wymiotach. U tych pacjentów należy przeprowadzać okresową kontrolę stężenia elektrolitów w surowicy krwi z zachowaniem odpowiednich przerw. U pacjentów z obrzękiem, w przypadku upalnej pogody może wystąpić niedobór sodu we krwi, związany z rozcieńczeniem płynów.

Wpływ na metabolizm i układ wydzielania wewnętrznego

Leczenie lekami z grupy tiazydów może powodować pogorszenie tolerancji glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawkowania leków przeciwcukrzycowych, w tym insuliny (patrz punkt 4.5). Podczas leczenia lekami z grupy tiazydów może ujawnić się cukrzyca utajona.

Leki z grupy tiazydów mogą powodować zmniejszenie wydalania wapnia z moczem oraz mogą wywoływać występujące z przerwami, niewielkie zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Znaczna hiperkalcemia może być dowodem występowania bezobjawowej nadczynności przytarczyc. Przed

przeprowadzaniem badań czynności przytarczyc należy zaprzestać stosowania leków z grupy tiazydów.

Zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów może być związane ze stosowaniem leków moczopędnych z grupy tiazydów.

U niektórych pacjentów leczenie lekami z grupy tiazydów może spowodować hiperurycemię i (lub) napady dny moczanowej. Ponieważ losartan powoduje zmniejszenie stężenia kwasu moczowego we krwi, zastosowany w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem zmniejsza wywołaną nim hiperurycemię.

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

Inne

U pacjentów przyjmujących leki z grupy tiazydów mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, niezależnie od tego, czy w przeszłości występowała u nich alergia lub astma oskrzelowa. U osób stosujących leki z grupy tiazydów zgłaszano przypadki zaostrzenia lub wystąpienia tocznia rumieniowatego układowego.

Substancja pomocnicza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Losartan

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

Podobnie jak w przypadku innych leków, które blokują angiotensynę II lub jej działanie, jednoczesne przyjmowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolaktonu, triamterenu, amiloridu), suplementów potasu lub substytutów soli zawierających potas, może powodować zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi. Nie zaleca się tego typu leczenia skojarzonego.

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

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

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

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

Inne substancje powodujące niedociśnienie, takie, jak trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpyschotyczne, baklofen, amifostyna: jednoczesne stosowanie z tymi lekami, które jako główne działanie lub jako działanie niepożądane powodują zmniejszenie ciśnienia krwi, może zwiększyć ryzyko wystąpienia niedociśnienia.

Hydrochlorotiazyd

Wymienione poniżej leki mogą oddziaływać z podanymi jednocześnie lekami moczopędnymi z grupy tiazydów:

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

Leki przeciwcukrzycowe (doustne i insulina):

Leczenie lekami z grupy tiazydów może wpływać na tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawkowania leków przeciwcukrzycowych. Metforminę należy stosować ostrożnie z uwagi na ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej powodowanej przez możliwą czynnościową niewydolność nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe:
Nasilenie działania.

Cholestyramina i żywice kolestypolowe:

Obecność żywic anionowymiennych utrudnia wchłanianie hydrochlorotiazydu. Pojedyncze dawki cholestyraminy lub żywic kolestypolowych wiążą hydrochlorotiazyd i zmniejszają jego wchłanianie w przewodzie pokarmowym odpowiednio do 85% i 43%.

Kortykosteroidy, ACTH:

Nasilenie niedoboru elektrolitów, szczególnie niedobór potasu we krwi.

Aminy zwiększające ciśnienie krwi (np. adrenalina):

Możliwa zmniejszona reakcja na aminy zwiększające ciśnienie, lecz nie wystarczająca do wykluczenia ich stosowania.

Leki zwiotczające mięśnie szkieletowe, niedepolaryzujące (np. tubokuraryna):

Możliwe zwiększenie reakcji na leki zwiotczające mięśnie.

Lit:

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

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

Może być konieczne dostosowanie dawkowania leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem, ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi. Może być konieczne zwiększenie dawkowania probenecydu lub sulfinpyrazonu. Jednoczesne stosowanie z lekami z grupy 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):

Leki z grupy tiazydów mogą zmniejszać wydalanie przez nerki leków cytotoksycznych oraz nasilać ich działanie hamujące czynność szpiku.

Salicylany:

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

Metyldopa:

Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej występującej przy jednoczesnym stosowaniu hydrochlorotiazynu i metyldopy.

Cyklosporyna:

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

Glikozydy naparstnicy:

Powodowany przez leki z grupy tiazydów niedobór potasu we krwi lub niedobór magnezu we krwi może ułatwiać wystąpienie niemierności serca, powodowanej przez glikozydy 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 losartanu/hydrochlorotiazynu z produktami leczniczymi, na które wpływają zaburzenia równowagi potasu w surowicy krwi (np. glikozydami naparstnicy i lekami przeciwaritmicznymi) oraz z następującymi, powodującymi *torsades de pointes* (częstoskurcz komorowy) produktami leczniczymi (w tym niektórymi lekami przeciwaritmicznymi), przy występującym niedoborze potasu we krwi będącym czynnikiem predysponującym do wystąpienia *torsades de pointes* (częstoskurczu komorowego):

- leki przeciwaritmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, disopyramid);
- leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid);
- niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna, chlorpromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol);
- inne (np. beprydyl, cisapryd, difemanyl, erytromycyna IV, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, terfenadyna, winkamina IV).

Sole wapnia:

Leki moczopędne 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 dawkowanie wapnia.

Interakcje w zakresie badań laboratoryjnych:

Leki z grupy tiazydów mogą wpływać na wyniki badań czynności przytarczycy, ze względu na ich wpływ na metabolizm wapnia (patrz punkt 4.4).

Karbamazepina:

Ryzyko objawowego niedoboru sodu we krwi. Konieczna jest kliniczna i biologiczna kontrola.

Czynniki 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.

Amfoterycyna B (pozajelitowo), kortykosteroidy, ACTH lub pobudzające leki przeczyszczające
Hydrochlorotiazyd może zwiększyć zaburzenia elektrolitów, zwłaszcza niedobór potasu we krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRAs)

Stosowanie AIIRAs nie jest zalecane podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4).
Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane podczas 2. i 3. 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. Chociaż brak kontrolowanych danych epidemiologicznych, dotyczących ryzyka w odniesieniu do antagonistów 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 AIIRA uważane jest za niezbędne. W przypadku rozpoznania ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie AIIRAs oraz, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie.

Ekspozycja na leczenie AIIRAs 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 punkt 5.3).

W przypadku wystąpienia ekspozycji na AIIRAs od drugiego trymestru ciąży, zalecana jest ultradźwiękowa kontrola czynności nerek oraz czaszki.

Niemowlęta, których matki stosowały AIIRAs należy ściśle obserwować w celu sprawdzenia czy nie wystąpiło niedociśnienie (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Doświadczenia dotyczące stosowania hydrochlorotiazylu podczas ciąży, zwłaszcza podczas pierwszego trymestru ciąży są ograniczone. Badania przedkliniczne są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyl przenika barierę łożyskową. W oparciu o farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazylu, produkt stosowany w drugim i trzecim trymestrze ciąży może upośledzać przepływ płodowo-łożyskowy i może powodować u płodu lub noworodka żółtaczkę, zaburzenia elektrolitowe i małopłytkowość.

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

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

Karmienie piersią

Antagoniści receptora angiotensyny II

Brak jest danych dotyczących stosowania losartanu podczas karmienia piersią. Stosowanie produktu leczniczego Losartan HCT Bluefish nie jest zalecane podczas karmienia piersią. Zalecane jest zastosowanie alternatywnych metod leczenia przeciwnadciśnieniowego, dla których ustalony jest lepszy profil bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, szczególnie w przypadku karmienia piersią noworodków lub wcześniaków.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach. Tiazidy podawane w dużych dawkach, powodujących nasiloną diurezę mogą hamować laktację. Stosowanie produktu leczniczego Losartan HCT Bluefish nie jest zalecane podczas karmienia piersią. Jeżeli Losartan HCT Bluefish jest stosowany w okresie karmienia piersią, należy podawać możliwie najmniejsze dawki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, należy pamiętać o możliwości 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 ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100, < 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000, \leq 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000, \leq 1/1\ 000$)

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

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

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

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

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby

Badania diagnostyczne

Rzadko: hiperkaliemia, zwiększenie aktywności ALAT

Dodatkowymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi dla jednego z poszczególnych składników i mogącymi być potencjalnymi działaniami niepożądanymi dla losartanu/hydrochlorotiazylu są następujące:

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

Nie znana: zaburzenia smaku

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, szum w uszach

Zaburzenia serca

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

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: zapalenie naczyń

Nie znana: zależne od dawki działanie ortostatyczne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

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

Niezbyt często: dyskomfort gardłowy, 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: zaparcie, ból zębów, suchość w ustach, wzdęcia, zapalenie żołądka, wymioty, zaparcie

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, uczulenie na światło, świąd, wysypka, pokrzywka, poty

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: skurcz mięśni, ból pleców, ból nóg, ból mięśni

Niezbyt często: ból ramion, obrzęk stawów, ból w kolanie, ból mięśniowo-szkieletowy, ból barku, sztywność, ból stawów, zapalenie stawów, ból biodra, ból mięśniowo-włókniakowy, osłabienie mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: moczenie nocne, 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: 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, zmniejszenie liczby krwinek białych we krwi, plamica, małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje anafilaktyczne

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: anoreksja, nadmierne stężenie glukozy we krwi, nadmierne stężenie kwasu moczowego we krwi, niedobór potasu we krwi, niedobór sodu we krwi

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: zapalenie naczyń powodujące martwicę (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: zespół ostrego wyczerpania oddechowego, w tym zapalenie płuc oraz obrzęk płuc

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: żółtaczką (cholestaza wewnątrzwątrobową), zapalenie trzustki

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: uczulenie na światło, pokrzywka, toksyczna martwica naskórkowa

Nie znana: toczень rumieniowaty skórny

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: skurcze 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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Brak specyficznych danych dotyczących leczenia przedawkowania produktu leczniczego Losartan HCT Bluefish. Leczenie jest objawowe i podtrzymujące. Należy odstawić Losartan HCT Bluefish i ściśle obserwować pacjenta. Sugerowane środki zaradcze obejmują wywołanie wymiotów, jeśli przedawkowanie nastąpiło niedawno oraz poprawę odwodnienia, zaburzeń równowagi elektrolitowej, leczenie śpiączki wątrobowej i niedociśnienia przy pomocy ustalonych metod postępowania.

Losartan

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

Losartanu ani jego czynnych metabolitów nie można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy.

Hydrochlorotiazyd

Najczęściej występują objawy spowodowane utratą elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia, hiponatremia) oraz odwodnieniem spowodowanym nadmiernym działaniem moczopędnym. Jeśli jednocześnie podawane są preparaty naporstnicy, hipokaliemia może powodować niemierność serca.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakodynamiczna: Antagoniści receptora angiotensyny II oraz leki moczopędne
kod ATC: C09DA01.

Losartan-hydrochlorotiazyd

Wykazano, że substancje czynne produktu leczniczego Losartan HCT Bluefish działają addycyjnie i zmniejszają ciśnienie krwi w większym stopniu niż każda z tych substancji osobno. Uważa się, że takie działanie jest wynikiem uzupełniającego się działania obu substancji. Ponadto, w wyniku

działania moczopędnego, hydrochlorotiazyd zwiększa aktywność reninową osocza, zwiększa wydzielanie aldosteronu, zmniejsza stężenie potasu w surowicy i zwiększa stężenie angiotensyny II. Podanie losartanu hamuje fizjologiczne działania angiotensyny II, a poprzez hamowanie wydzielania aldosteronu może zmniejszać utratę potasu związaną ze stosowaniem leku moczopędnego. Wykazano, że losartan ma łagodne i przemijające działanie zwiększające wydalanie kwasu moczowego z moczem. Stwierdzono, że hydrochlorotiazyd powoduje umiarkowane zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy; leczenie skojarzone losartanu i hydrochlorotiazydu zmniejsza hiperurykemię spowodowaną przez lek moczopędny.

Działanie przeciwnadciśnieniowe losartanu i hydrochlorotiazydu 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 i hydrochlorotiazydu nie wywierało istotnego klinicznie wpływu na częstość akcji serca. W badaniach klinicznych po 12 tygodniach stosowania 50 mg losartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu zmniejszenie rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej wynosiło średnio do 13,2 mmHg.

Połączenie losartan/hydrochlorotiazyd 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, stosowanym doustnie antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT₁). Angiotensyna II, lek o silnym działaniu zwężającym naczynia krwionośne jest głównym aktywnym hormonem układu renina-angiotensyna oraz ważnym czynnikiem biorącym udział w patofizjologii nadciśnienia tętniczego.

Angiotensyna II wiąże się z receptorami AT₁ występującymi w wielu tkankach (np. mięśniach gładkich naczyń, nadnerczach, nerkach i sercu) i wywołuje wiele istotnych działań biologicznych, w tym zwężanie naczyń i uwalnianie aldosteronu. Angiotensyna II pobudza także proliferację komórek mięśni gładkich.

Losartan selektywnie blokuje receptor AT₁. Zarówno losartan, jak i jego farmakologicznie czynny metabolit, kwas karboksylowy (E 3174), blokują *in vitro* oraz *in vivo* wszystkie istotne fizjologicznie działania angiotensyny II, niezależnie od pochodzenia lub drogi jej syntezy.

Losartan nie pobudza ani nie blokuje receptorów innych hormonów lub kanałów jonowych, które są istotne w procesach regulacji czynności układu krążenia. Ponadto losartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (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 powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza (PRA). Zwiększenie aktywności reninowej osocza prowadzi do zwiększenia stężenia angiotensyny II w osoczu. Jednak pomimo tego zwiększenia działanie przeciwnadciśnieniowe i zmniejszone stężenie aldosteronu w osoczu utrzymują się, co świadczy o skutecznym zablokowaniu receptorów angiotensyny II. Po zakończeniu leczenia losartanem wartości PRA i stężenie angiotensyny II wracają w ciągu 3 dni do wartości początkowych.

Zarówno losartan jak i jego główny czynny metabolit, wykazują znacznie większe powinowactwo do receptora AT₁ niż do receptora AT₂. Czynny metabolit jest 10 do 40 razy bardziej 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 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 podanie losartanu raz na dobę pacjentom z łagodnym lub umiarkowanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym powodowało statystycznie znamienne zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi. Porównanie ciśnienia tętniczego mierzonego 24 godziny po podaniu leku z ciśnieniem mierzonym od 5 do 6 godzin po jego przyjęciu wykazało, że zmniejszenie ciśnienia tętniczego utrzymuje się przez 24 godziny; naturalny rytm dobowy był zachowany. Zmniejszenie ciśnienia krwi pod koniec przerwy między dawkami stanowiło około 70 do 80% zmniejszenia ciśnienia stwierdzanego po 5 do 6 godzinach od przyjęcia dawki.

Odstawienie losartanu u pacjentów z nadciśnieniem nie powodowało nagłego zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi (brak efektu „z odbicia”). Pomimo znaczącego obniżenia ciśnienia krwi, podawanie losartanu nie miało istotnego klinicznie wpływu na częstość akcji serca.

Losartan jest równie skuteczny u mężczyzn jak i u kobiet oraz u pacjentów młodszych (w wieku poniżej 65 lat) i w wieku podeszłym z nadciśnieniem.

Badanie LIFE

Badanie o nazwie LIFE (ang. Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) było badaniem z randomizacją, z zastosowaniem potrójnie ślepej próby z aktywną kontrolą, w którym uczestniczyło 9193 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 55 do 80 lat i potwierdzonym w EKG przerostem lewej komory serca. Pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej raz na dobę losartan w dawce 50 mg lub do grupy stosującej raz na dobę atenolol w dawce 50 mg. Jeśli nie uzyskano docelowej wartości ciśnienia krwi (< 140/90 mmHg), 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 wynosił 4,8 roku.

Pierwszorządowy 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. Leczenie losartanem doprowadziło do 13% zmniejszenia ryzyka ($p=0,021$, 95% przedział ufności 0,77-0,98) w porównaniu z atenololem wśród pacjentów, u których wystąpił pierwszorządowy złożony punkt końcowy. Było to głównie wynikiem zmniejszenia częstości występowania udaru mózgu. Leczenie losartanem zmniejszało ryzyko udaru mózgu o 25% w porównaniu z atenololem ($p=0,001$, 95% przedział ufności 0,63-0,89).

Częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawału mięśnia sercowego w leczonych grupach nie różniły się znacząco.

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

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmista^rtan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

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

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd jest lekiem moczopędnym z grupy tiazydów. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego leków moczopędnych z grupy tiazydów nie jest całkowicie znany. Tiazidy wpływają na mechanizm wchłaniania zwrotnego 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 wpływa na odwrócenie utraty potasu związanej z moczopędnym działaniem leków z grupy tiazydów. Po podaniu doustnym działanie moczopędne leku 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 jest dobrze wchłaniany i podlega efektowi pierwszego przejścia, z utworzeniem czynnego metabolitu, kwas karboksylowego i innych nieczynnych metabolitów. Dostępność biologiczna losartanu podawanego w tabletkach wynosi około 33%. Średnie stężenia

maksymalne losartanu i jego czynnego metabolitu występują odpowiednio po 1 godzinie i po 3 do 4 godzin. Nie występowały istotne klinicznie działania w zakresie profilu stężenia losartanu w osoczu, gdy podawany był ze standardowym posiłkiem.

Dystrybucja

Losartan:

Zarówno losartan, jak i jego czynny metabolit są w $\geq 99\%$ związane z białkami osocza, głównie z albuminami. Całkowita objętość dystrybucji losartanu wynosi 34 litry. Badania na szczurach wykazały, że losartan słabo przenika przez barierę krew-mózg lub wcale nie przenika.

Hydrochlorotiazyd:

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko, ale nie przenika przez barierę krew-mózg i jest wydzielany z mlekiem.

Metabolizm

Losartan:

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

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

Wydalenie

Losartan:

Klirensy z osocza losartanu i jego czynnego metabolitu wynoszą odpowiednio około 600 ml/min i 50 ml/min. Klirensy nerkowe losartanu i jego czynnego metabolitu wynoszą odpowiednio 74 ml/min i 26 ml/min. Po podaniu doustnym losartanu około 4% dawki jest wydalane w moczu w postaci niezmienionej, a około 6% dawki jest wydalane w moczu 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 zmniejszają się w sposób wielowykładniczy, a ich okresy półtrwania wynoszą odpowiednio około 2 godzin i 6-9 godzin. Podczas podawania raz na dobę dawki do 100 mg nie stwierdza się istotnej kumulacji w osoczu ani losartanu, ani jego czynnego metabolitu.

W procesie eliminacji losartanu i jego metabolitów mają znaczenie zarówno wydalanie z żółcią, jak i z moczem. Po doustnym podaniu losartanu znakowanego węglem ^{14}C około 35% aktywności promieniotwórczej wykrywa się w moczu, 58% w kale.

Hydrochlorotiazyd:

Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany, lecz szybko wydalany przez nerki. 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 wydalane w postaci niezmienionej w ciągu 24 godzin.

Charakterystyka farmakokinetyczna leku w różnych grupach pacjentów

Losartan-hydrochlorotiazyd

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

Losartan

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne pochodzące z ogólnych badań farmakologicznych, badań genotoksyczności oraz rakotwórczości nie wykazały szczególnego ryzyka dla ludzi. Potencjał toksyczności połączenia losartan/hydrochlorotiazyd oceniano w badaniach toksyczności przewlekłej przez okres do sześciu miesięcy i szczurów i psów po podaniu doustnym a zmiany obserwowane w tych badaniach dotyczących tego połączenia były głównie wywoływane 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 oraz sporadycznie zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, zmniejszenie masy serca (bez zmian histologicznych) i zmiany w przewodzie pokarmowym (uszkodzenie błony śluzowej, owrzodzenie, nadżerki, krwawienia). Nie było dowodów teratogennego działania u szczurów lub królików leczonych połączeniem losartan/hydrochlorotiazyd. Toksyczność płodowa u szczurów, wykazana przez nieznaczne zwiększenie nadliczbowych żeber w pokoleniu F₁ obserwowana była, gdy samice leczone były przed zajściem w ciążę. Tak jak obserwowano w badaniach dotyczących stosowania tylko losartanu działania niepożądane, dotyczące płodu i nowonarodzonych osobników, w tym toksyczność nerkowa oraz śmierć płodowa wystąpiły, gdy ciężarna samica szczura leczona była połączeniem losartan/hydrochlorotiazyd w późnym okresie ciąży i (lub) laktacji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Skrobia żelowana, kukurydziana

Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hydroksypropyloceluloza

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk

Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium.

Wielkość opakowań: 28, 56, 90 i 98 tabletek powlekanych

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego 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

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 4901
100 28 Stockholm
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 17405

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

15.10.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18.03.2016