

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xartan HCT, 50 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane
Xartan HCT, 100 mg + 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Xartan HCT, 50 mg + 12,5 mg
Każda tabletkę zawiera 50 mg losartanu potasowego i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Xartan HCT, 100 mg + 25 mg
Każda tabletkę zawiera 100 mg losartanu potasowego i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Xartan HCT, 50 mg + 12,5 mg
Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 8 mm, z nacięciem po obu stronach i z nacięciami po bokach. Oznaczone „LH1” po jednej stronie.
Linia nacięcia tylko ułatwia przełamanie w celu ułatwienia połknięcia, nie umożliwia podziału na równe dawki.

Xartan HCT, 100 mg + 25 mg
Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 10 mm, z nacięciem po obu stronach i z nacięciami po bokach. Oznaczone „LH2” po jednej stronie.
Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Xartan HCT jest wskazany w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u pacjentów, których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii losartanem lub hydrochlorotiazydem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Nadciśnienie tętnicze

Losartanu z hydrochlorotiazydem nie należy stosować jako leczenia początkowego, ale u pacjentów, których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas leczenia tylko losartanem potasowym lub tylko hydrochlorotiazydem.

Zalecane jest stopniowe zwiększanie dawki pojedynczych składników (losartanu i hydrochlorotiazydu). W odpowiednich klinicznie przypadkach można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na ustalone leczenie skojarzone u pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane.

Zwykle dawką podtrzymującą produktu leczniczego Xartan HCT jest jedna tabletkę o mocy 50 mg +

12,5 mg (50 mg losartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu), raz na dobę. W przypadku pacjentów, u których nie wystąpiło odpowiednie działanie produktu leczniczego Xartan HCT o mocy 50 mg + 12,5 mg, dawkę można zwiększyć do jednej tabletki o mocy 100 mg losartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu, raz na dobę. Dawką maksymalną jest jedna tabletka produktu leczniczego Xartan HCT o mocy 100 mg + 25 mg, jeden raz na dobę. Zwykle działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu trzech do czterech tygodni od rozpoczęcia leczenia. U pacjentów otrzymujących 100 mg losartanu, którzy wymagają dodatkowej kontroli ciśnienia tętniczego, korzystne może być zastosowanie innych produktów zawierających 100 mg losartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów hemodializowanych

Nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (tj. kliresem kreatyniny 30-50 ml/min). Nie zaleca się stosowania produktu złożonego zawierającego losartan i hydrochlorotiazyd u pacjentów hemodializowanych. Produktu leczniczego Xartan HCT 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 podaniem tabletek złożonych zawierających losartan i hydrochlorotiazyd należy skorygować zmniejszoną objętość krwi krążącej i (lub) zmniejszone stężenie sodu.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Produkt leczniczy Xartan HCT jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u pacjentów w wieku podeszłym

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży (< 18 lat)

Brak doświadczeń u dzieci i młodzieży. Dlatego produktu leczniczego Xartan HCT nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Xartan HCT można stosować jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Tabletki produktu leczniczego Xartan HCT należy połykać popijając szklanką wody.

Produkt leczniczy Xartan HCT można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na losartan, substancje będące pochodnymi sulfonamidu (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 Xartan HCT 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 produktu leczniczego Xartan HCT (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 należy obserwować 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

Na podstawie danych farmakokinetycznych, które wykazują znaczne zwiększenie stężenia losartanu w osoczu u pacjentów z marskością wątroby, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Xartan HCT u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie. Brak doświadczeń terapeutycznych w leczeniu losartanem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego też, produkt leczniczy Xartan HCT jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

W konsekwencji 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 pacjenci 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 we krwi oraz kreatyniny w surowicy u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy doprowadzającej krew do jedynej czynnej nerki; 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 czynnej nerki.

Przeszczep nerki

Brak doświadczeń u pacjentów po niedawno przebytym przeszczepie nerki.

Pierwotny hiperaldosteronizm

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

Choroba niedokrwienna serca i choroby naczyniowo-mózgowe

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego 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 małego stężenia reniny w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIAs) podczas ciąży. U pacjentek planujących ciążę należy zmienić terapię na alternatywne metody leczenia przeciwnadciśnieniowego, dla których ustalony jest profil bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży, chyba że dalsze leczenie antagonistą receptora angiotensyny II uważane jest za niezbędne. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II oraz, jeśli to właściwe, rozpocząć leczenie alternatywne (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 wodnej lub elektrolitowej, np. zmniejszenie objętości krwi krążącej, hiponatremia, zasadowica z małym stężeniem chlorków we krwi, hipomagnezemia lub hipokaliemia, które mogą wystąpić w przypadku współistniejącej biegunki lub wymiotów. 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

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

Leki tiazydowe 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 tiazydowych leków moczopędnych.

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

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, jak również dlatego, że nawet niewielkie zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej mogą spowodować wystąpienie śpiączki wątrobowej.

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

Inne

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

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 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 ze współistniejącą słabą czynnością nerek. Takie skojarzenie należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u pacjentów podeszłym wiekiem. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu terapii skojarzonej oraz okresowo w dalszym czasie.

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

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 trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpyschotyczne, baklofen, amifostyna: jednoczesne stosowanie z tymi lekami, które jako główne działanie lub jako działanie niepożądane powodują zmniejszenie ciśnienia tętniczego, może zwiększyć ryzyko wystąpienia niedociśnienia.

Hydrochlorotiazyd

Wymienione poniżej leki mogą oddziaływać z podanymi jednocześnie tiazydowymi lekami moczopędnymi:

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

Leki przeciwcukrzycowe (doustne i insulina)
Stosowanie leków z grupy tiazydów może wpływać na tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych. Metforminę należy stosować ostrożnie z powodu ryzyka wystąpienia kwasicy mleczanowej, powodowanej przez możliwą czynnościową niewydolność nerek, związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazylu.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe
Nasilenie działania.

Kolestyramina i żywice kolestypolowe
Obecność żywic anionowymiennych utrudnia wchłanianie hydrochlorotiazylu. Pojedyncze dawki kolestyraminy lub kolestypolu wiążą hydrochlorotiazyl i zmniejszają jego wchłanianie w przewodzie pokarmowym odpowiednio do 85 i 43 procent.

Kortykosteroidy, ACTH
Zwiększenie 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, sulfinpirazon i allopurydol)
Może być konieczne dostosowanie dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem, ponieważ hydrochlorotiazyl może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne stosowanie z lekami z grupy tiazydów może zwiększyć częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurydol.

Leki przeciwcholinergiczne (np. atropina, biperiden)

Zwiększenie dostępności biologicznej tiazydowych leków moczopędnych 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.

Metylodopa

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

Cyklosporyna

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

Glikozydy naparstnicy

Hipokaliemia lub hipomagnezemia powodowane przez leki z grupy tiazydów mogą sprzyjać wystąpieniu zaburzeń rytmu serca powodowanych przez glikozydy naparstnicy.

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

Zalecane jest okresowe oznaczanie 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 przeciwartmicznymi) oraz z następującymi, powodującymi częstoskurcz typu *torsade de pointes* (częstoskurcz komorowy) produktami leczniczymi (w tym niektórymi lekami przeciwartmicznymi); hipokaliemia jest czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu częstoskurczu typu *torsade de pointes*:

- leki przeciwartmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid).
- leki przeciwartmiczne 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. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna IV, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, terfenadyna, winkamina IV).

Sole wapnia

Tiazydowe leki moczopędne 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

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

Karbamazepina

Ryzyko hiponatremii objawowej. Konieczna jest kliniczna i biologiczna kontrola.

Środki 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, pobudzające leki przeczyszczające lub

glicyryzyna (obecna w lukrecji).

Hydrochlorotiazyd może nasilić zaburzenia elektrolitowe, zwłaszcza niedobór potasu we krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRAs):

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II 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 (AIIRAs), podobne ryzyko może być związane z tą grupą leków. U pacjentek planujących ciążę należy zmienić terapię na alternatywne metody leczenia przeciwnadciśnieniowego, dla których ustalony jest profil bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży, chyba że dalsze leczenie antagonistą receptora angiotensyny II uważane jest za niezbędne. W przypadku rozpoznania ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II oraz, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie.

Narażenie na leczenie antagonistą receptora angiotensyny II podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje u człowieka wystąpienie toksyczności dla płodu (zmniejszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz toksyczności u noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz 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).

Hydrochlorotiazyd:

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazylu podczas ciąży, zwłaszcza podczas pierwszego trymestru ciąży jest ograniczone. Badania na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyl przenika przez barierę łożyska. Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazylu, stosowanie tego leku w drugim i trzecim trymestrze może prowadzić do zmniejszenia perfuzji płodowo-łożyskowej oraz wywoływać zaburzenia u płodu i noworodka, takie jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej oraz trombocytopenia.

Hydrochlorotiazylu nie należy stosować w obrzękach ciążowych, nadciśnieniu ciążowym i stanie przedrzucawkowym z powodu ryzyka zmniejszenia objętości osocza oraz niedokrwienia łożyska, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Nie należy stosować hydrochlorotiazylu w samoistnym nadciśnieniu tętniczym u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadkich sytuacji, kiedy niemożliwe jest zastosowanie innego leczenia.

Laktacja

Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRAs):

Ponieważ nie ma dostępnych informacji dotyczących stosowania produktu leczniczego Hyzaar podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Hyzaar podczas karmienia piersią. Zaleca się podawanie innych preparatów, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

Hydrochlorotiazyl:

Hydrochlorotiazyd jest wydzielany w niewielkich ilościach do pokarmu kobiecego. Tiazydy w dużych dawkach powodują zwiększoną diurezę, przez co mogą hamować wydzielanie mleka. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Hyzaar podczas karmienia piersią. Jeżeli produkt leczniczy Hyzaar jest stosowany podczas karmienia piersią, należy stosować najmniejszą możliwą dawkę.

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: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

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

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

Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$

Nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

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

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 potasowym i hydrochlorotiazydem.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby	Rzadko
Badania diagnostyczne	Hiperkaliemia, zwiększenie aktywności AlAT	Rzadko

Dodatkowe działania niepożądane obserwowanymi dla jednego z poszczególnych składników i mogące być potencjalnymi działaniami niepożądanymi dla losartanu potasowego z hydrochlorotiazydem są następujące:

Losartan

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość, plamica Schönleina-Henocha, wybroczyny, hemoliza	Niezbyt często
	Małopłytkowość	Nieznana
Zaburzenia serca	Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, ból zamostkowy, dławica	Niezbyt często

	piersiowa, blok przedsionkowo-komorowy II stopnia, udar naczyniowy mózgu, zawał mięśnia sercowego, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca (migotanie przedsionków, bradykardia zatokowa, tachykardia, tachykardia komorowa, migotanie komór)	
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szum uszny	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie, pieczenie/kłucie w oku, zapalenie spojówek, zmniejszenie ostrości widzenia	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, nudności, biegunka, niestrawność	Często
	Zaparcie, ból zębów, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzdęcie, zapalenie żołądka, wymioty, brak możliwości wydalania kału	Niezbyt często
	Zapalenie trzustki	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie, zmęczenie, ból w klatce piersiowej	Często
	Obrzęk twarzy, obrzęk, gorączka	Niezbyt często
	Objawy grypopodobne, złe samopoczucie	Nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zaburzenia czynności wątroby	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość: reakcje anafilaktyczne; obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni powodujący niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka; u niektórych z tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy zgłaszano w przeszłości w związku z podaniem innych leków, np. inhibitorów ACE.	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt, dna	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcz mięśni, ból pleców, ból kończyn dolnych, ból mięśni	Często
	Ból kończyn górnych, obrzęk stawów, ból kolan, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból barku, sztywność, ból stawów, zapalenie stawów, ból biodra, fibromialgia, osłabienie mięśni	Niezbyt często
	Rabdomioliza	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Często
	Nerwowość, parestezja, neuropatia obwodowa, drżenie, migrena, omdlenie	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	Często
	Niepokój, zaburzenia lękowe, zaburzenia paniczne, dezorientacja, depresja, niezwykle sny, zaburzenia snu, senność, zaburzenia pamięci	Niezbyt często

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenie czynności nerek, niewydolność nerek	Często
	Oddawanie moczu w nocy, częste oddawanie moczu, zakażenie dróg moczowych	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zmniejszony popęd płciowy, zaburzenia erekcji/impotencja	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel, zakażenie górnych dróg oddechowych, przekrwienie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok, zaburzenia zatok	Często
	Dyskomfort w gardle, zapalenie gardła, zapalenie krtani, duszność, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa, nieżyt błony śluzowej nosa, przekrwienie dróg oddechowych	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, uderzenia gorąca z zaczerwienieniem, nadwrażliwość na światło, świąd, wysypka, pokrzywka, poty	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Zapalenie naczyń krwionośnych	Niezbyt często
	Niedociśnienie ortostatyczne zależne od dawki	Nieznana
Badania diagnostyczne	Hiperkaliemia, nieznaczne zmniejszenie wartości hematokrytu i stężenia hemoglobiny, hipoglikemia	Często
	Nieznacznie zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy krwi	Niezbyt często
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny.	Bardzo rzadko
	Hiponatremia	Nieznana

Hydrochlorotiazyd

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, plamica, małopłytkowość	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje anafilaktyczne	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt, hiperglikemia, hiperurykemia, hipokaliemia, hiponatremia	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Bezsensowność	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia oka	Przemijające niewyraźne widzenie, widzenie na żółto	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Zapalenie naczyń krwionośnych powodujące martwicę (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry)	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zaburzenia oddychania, w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc	Niezbyt często

Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie ślinianki, skurcze, podrażnienie żołądka, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Żółtaczką (cholestaza wewnątrzwątrobową), zapalenie trzustki	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadwrażliwość na światło, pokrzywka, toksyczna martwica naskórka	Niezbyt często
	Skórna postać tocznia rumieniowatego	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Cukromocz, śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Niezbyt często

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 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak specyficznych danych dotyczących leczenia przedawkowania produktu leczniczego Xartan HCT. Leczenie jest objawowe i podtrzymujące. Należy odstawić produkt leczniczy Xartan HCT i ściśle obserwować pacjenta. Zalecane postępowanie obejmuje wywołanie wymiotów, jeśli przedawkowanie nastąpiło niedawno oraz wyrównanie odwodnienia i zaburzeń elektrolitowych oraz leczenie śpiączki wątrobowej i niedociśnienia standardowymi metodami.

Losartan

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

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

Hydrochlorotiazyd

Najczęstsze objawy to niedobór elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia, hiponatremia) oraz odwodnienie, spowodowane nasiloną diurezą. Jeśli jednocześnie podawane są preparaty naporstnicy, 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 farmakoterapeutyczna: Preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i diuretyki, kod ATC: C09DA01.

Losartan-hydrochlorotiazyd

Wykazano, że substancje czynne produktu leczniczego Xartan HCT działają addytywnie i zmniejszają ciśnienie tętnicze w większym stopniu, niż każda z tych substancji osobno. Uważa się, że jest to wynikiem uzupełniającego się działania obu substancji. Ponadto w wyniku działania moczopędnego, hydrochlorotiazyd zwiększa aktywność reniny w osoczu, 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 losartanem i hydrochlorotiazylem zmniejsza hiperurykemię spowodowaną przez lek moczopędny.

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

Produkt leczniczy Xartan HCT skutecznie zmniejsza ciśnienie krwi u mężczyzn i kobiet, osób rasy czarnej i osób innych ras oraz u pacjentów młodszych (<65 lat) i w podeszłym wieku (≥ 65 lat) oraz jest skuteczny w leczeniu wszystkich stopni nadciśnienia.

Losartan

Losartan jest syntetycznym, stosowanym doustnie antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT₁). Angiotensyna II, substancja 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, porównując taką samą masę 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 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 białkoczem bez współistniejącej cukrzycy, podawanie losartanu potasowego powodowało istotne zmniejszenie białkoczu, 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.

Pierwszorzędowy 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 pierwszorzędowy 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.

Badanie ONTARGET, VA NEPHRON-D i ALTITUDE

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. Wraz z wydalaniem sodu może następować pewna utrata potasu i wodorowęglanów. Moczopędne działanie hydrochlorotiazylu 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 w ciągu 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, kwasu 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 i do mleka, ale nie przenika przez barierę krew-mózg.

Metabolizm

Losartan

Około 14% dawki losartanu podanej dożylnie lub doustnie jest przekształcane w czynny metabolit. Po doustnym lub dożylnym podaniu losartanu potasowego 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.

Eliminacja

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 niezmięnionej, 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 niezmięnionej w ciągu 24 godzin.

Charakterystyka 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.

W badaniach farmakokinetycznych nie wykazano różnicy pomiędzy wartościami AUC dla losartanu w grupie zdrowych osób płci męskiej z Japonii i w grupie spoza Japonii. Wydaje się natomiast, że taka różnica istnieje w przypadku wartości AUC dla metabolitu w postaci kwasu karboksylowego (E-3174) z wartością u mieszkańców Japonii około 1,5 razy większą od wartości u osób spoza Japonii. Znaczenie kliniczne tych wyników jest nieznanne.

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 skojarzenia losartanu z hydrochlorotiazylem oceniano w badaniach toksyczności przewlekłej przez okres do sześciu miesięcy u szczurów i psów po podaniu doustnym, a zmiany obserwowane w badaniach dotyczących produktu złożonego były głównie wywoływane przez losartan. Podawanie losartanu z hydrochlorotiazylem 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 teratogenego działania u szczurów lub królików leczonych losartanem z hydrochlorotiazylem. 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 losartanem z hydrochlorotiazylem w późnym okresie ciąży i (lub) laktacji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Mannitol
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Powidon K-30
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza 3 cP
Hydroksypropyloceluloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Hypromeloza 50 cP

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 28 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Sp. z o.o.

Pieńków 149

05-152 Czosnów

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

19501, 19502

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

06.12.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19.02.2016