

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Losartan + HCT Genoptim, 50 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane
Losartan + HCT Genoptim, 100 mg + 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki produktu leczniczego Losartan + HCT Genoptim, 50 mg + 12,5 mg, zawiera 50 mg losartanu potasowego i 12,5 mg hydrochlorotiazydu (HCT).

Każda tabletki produktu leczniczego Losartan + HCT Genoptim, 100 mg + 25 mg, zawiera 100 mg losartanu potasowego i 25 mg hydrochlorotiazydu (HCT).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki produktu leczniczego Losartan + HCT Genoptim, 50 mg + 12,5 mg, zawiera 70,3 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki produktu leczniczego Losartan + HCT Genoptim, 50 mg + 12,5 mg, zawiera potas w ilości 4,24 mg (0,108 mEq).

Każda tabletki produktu leczniczego Losartan + HCT Genoptim, 100 mg + 25 mg, zawiera 140,6 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki produktu leczniczego Losartan + HCT Genoptim, 100 mg + 25 mg, zawiera potas w ilości 8,48 mg (0,216 mEq).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Losartan + HCT Genoptim, 50 mg + 12,5 mg
Żółte, okrągłe tabletki powlekane o wymiarach 7,7 – 8,3 mm.

Losartan + HCT Genoptim, 100 mg + 25 mg
Żółte, okrągłe tabletki powlekane o wymiarach 10,2 – 10,08 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii losartanem lub hydrochlorotiazydem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Nadciśnienie tętnicze

Produktu złożonego Losartan + HCT Genoptim nie należy stosować jako leczenia początkowego, lecz u pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii losartanem potasowym lub hydrochlorotiazydem.

Zaleca się oddzielne zwiększanie dawki poszczególnych składników (losartanu i hydrochlorotiazynu).

Jeśli jest to klinicznie uzasadnione, można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na podawanie produktu złożonego u pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane.

Zazwyczaj stosowana dawka podtrzymująca to jedna tabletkę produktu Losartan + HCT Genoptim o mocy 50 mg + 12,5 mg (50 mg losartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazynu) raz na dobę. W przypadku pacjentów, którzy nie reagują wystarczająco na produkt Losartan + HCT Genoptim o mocy 50 mg + 12,5 mg, dawkę można zwiększyć do jednej tabletki produktu Losartan + HCT Genoptim o mocy 100 mg + 25 mg (100 mg losartanu i 25 mg hydrochlorotiazynu) raz na dobę. Dawka maksymalna to jedna tabletkę produktu Losartan + HCT Genoptim o mocy 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 poddawanych hemodializoterapii

Nie ma potrzeby dostosowania dawki początkowej u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (tj. klirensiem kreatyniny 30-50 ml/min). Nie zaleca się stosowania produktu Losartan + HCT Genoptim u pacjentów poddawanych hemodializoterapii. Produktu leczniczego Losartan + HCT Genoptim nie wolno stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (tj. klirensiem kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej

Przed zastosowaniem produktu Losartan + HCT Genoptim należy wyrównać zaburzenia wodno-elektrolitowe.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Produkt Losartan + HCT Genoptim jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u pacjentów w wieku podeszłym

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży (< 18 lat)

Brak doświadczeń u dzieci i młodzieży. Dlatego produktu Losartan + HCT Genoptim nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

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

Tabletki należy połykać popijając szklanką wody.

Tabletki można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na losartan, pochodne sulfonamidów (jak hydrochlorotiazyd) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Hipokaliemia lub hiperkalcemia oporna na leczenie
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, zastój żółci oraz niedrożność dróg żółciowych
- Hiponatremia oporna na leczenie
- Hiperurykemia objawowa / 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 Genoptim z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, 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

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

Niedociśnienie i zmniejszenie objętości krwi krążącej

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 może wystąpić objawowe niedociśnienie, szczególnie po podaniu pierwszej dawki. Takie niedobory należy wyrównać przed podaniem produktu leczniczego Losartan + HCT Genoptim (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 należy monitorować stężenie potasu w osoczu oraz klirens kreatyniny; szczególnie ściśle należy obserwować pacjentów z niewydolnością serca oraz z klirensiem kreatyniny wynoszącym 30 - 50 ml/min.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Losartan + HCT Genoptim i leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu oraz substytutów soli kuchennej zawierających potas (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

lecniczy Losartan + HCT Genoptim u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie. Brak doświadczeń klinicznych dotyczących leczenia losartanem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego też produkt leczniczy Losartan + HCT Genoptim 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, w tym niewydolność nerek (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 jedynej czynnej nerki; te zmiany czynności nerek mogą ustępować po odstawieniu leku. Losartan należy stosować ostrożnie u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki.

Stan po przeszczepieniu nerki

Brak doświadczeń u pacjentów po niedawno przebytym przeszczepieniu 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 Losartan + HCT Genoptim.

Choroba niedokrwienna serca i choroby naczyniowo-mózgowe

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą naczyniowo - mózgową 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 aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu

Tak jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować szczególną ostrożności u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej, lub z kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu.

Różnice etniczne

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

Ciąża

Nie należy rozpoczynać stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRAs) podczas ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia AIIRAs nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy

zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, dla których ustalony jest profil bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku rozpoznania ciąży, należy natychmiast przerwać stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II oraz, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA) 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, aby nie przeoczyć objawów klinicznych zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej, takich jak hipowolemia, hiponatremia, zasadowica hipochloremiczna, hipomagnezemia lub hipokaliemia, które mogą wystąpić w przypadku współistniejącej biegunki lub wymiotów. U tych pacjentów należy okresowo oznaczać stężenia elektrolitów w surowicy krwi. U pacjentów z obrzękami, w przypadku upalnej pogody może wystąpić hiponatremia z rozcieńczenia.

Wpływ na metabolizm i układ wewnętrzwydzielniczy

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 nieznaczne i przemijające zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Znaczna hiperkalcemia może być objawem utajonej 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 podawanie tiazydów może spowodować hiperurykemię i (lub) napady dny moczanowej. Ponieważ losartan powoduje zmniejszenie stężenia kwasu moczowego we krwi, zastosowany w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem 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 cholestazę wewnątrzwątrobową, a nawet niewielkie zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej mogą sprzyjać wystąpieniu śpiączki wątrobowej.

Losartan + HCT Genoptim jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnkomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

Inne

U pacjentów z alergią lub astmą w wywiadzie lub bez takiego wywiadu, przyjmujących tiazidy, mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości. Podczas stosowania tiazydów zgłaszano przypadki zaostrzenia lub wystąpienia toczenia rumieniowatego układowego.

Substancja pomocnicza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. 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 kuchennej zawierających potas może powodować zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi. Nie zaleca się takiego 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 są stosowane jednocześnie z antagonistami receptora angiotensyny II.

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych – NLPZ (tj. wybiórczych inhibitorów COX-2, kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwzapalnych oraz niewybiórczych NLPZ) może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II lub leków moczopędnych i NLPZ może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek, w

tym możliwej ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Takie skojarzenie należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u osób w wieku podeszłym. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz należy rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz okresowo w późniejszym czasie.

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

Dane z 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 obniżenie ciśnienia tętniczego może zwiększyć ryzyko wystąpienia niedociśnienia.

Hydrochlorotiazyd

Następujące leki mogą oddziaływać z diuretykami tiazydowymi w przypadku jednoczesnego stosowania:

Alkohol, barbiturany, leki opioidowe 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 powodu ryzyka wystąpienia kwasicy mleczanowej powodowanej przez możliwą czynnościową niewydolność nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazylu.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Działanie addytywne.

Kolestyramina i żywice kolestypolowe

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

Kortykosteroidy, ACTH

Nasilenie niedoboru elektrolitów, zwłaszcza hipokaliemii.

Aminy presyjne (np. adrenalina)

Możliwe osłabienie reakcji na aminy presyjne, ale nie w stopniu wykluczającym ich stosowanie.

Leki zwiotczające mięśnie szkieletowe, niedepolaryzujące (np. tubokuraryna)

Możliwe nasilenie reakcji na leki zwiotczające mięśnie.

Lit

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

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

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 dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne stosowanie z lekami z grupy tiazydów może zwiększyć częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.

Leki przeciwocholinergiczne (np. atropina, biperiden)

Zwiększenie dostępności biologicznej leków moczopędnych z grupy tiazydów poprzez zwolnienie perystaltyki żołądka i jelit a także tempa 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 nasilać 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 hiperurykემii oraz powikłań o typie dny.

Glikozydy naparstnicy

Hipokaliemia lub hipomagnezemia wywołane przez tiazidy 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 wykonywanie badań EKG, jeśli produkt Losartan + HCT Genoptim jest stosowany z produktami leczniczymi, na które wpływają zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi (np. glikozydami naparstnicy i lekami przeciwarrytmicznymi) oraz z następującymi produktami, powodującymi *torsades de pointes* (częstoskurcz komorowy), w tym niektórymi lekami przeciwarrytmicznymi, ponieważ hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym do wystąpienia *torsades de pointes*:

- leki przeciwarrytmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid),
- leki przeciwarrytmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid),
- niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpiryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol),
- inne (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna *i.v.*, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, terfenadyna, winkamina *i.v.*).

Sole wapnia

Diuretyki tiazydowe 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.

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 obserwacja kliniczna i oznaczanie stężenia sodu w surowicy krwi.

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, leki przeczyszczające pobudzające perystaltykę lub glicyryzyna (obecna w lukrecji)

Hydrochlorotiazyd może nasilić zaburzenia elektrolitowe, zwłaszcza hipokaliemię.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRAs):

Nie zaleca się stosowania AIIRAs 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 AIIRAs, podobne ryzyko może być związane z tą grupą leków. Jeśli kontynuacja leczenia AIIRAs nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, dla których ustalony jest profil bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W momencie potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie AIIRAs oraz, jeśli jest to właściwe, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Narażenie na AIIRAs podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

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

Noworodki, których matki stosowały AIIRAs należy uważnie obserwować z powodu ryzyka wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd:

Doświadczenia ze stosowaniem hydrochlorotiazydu podczas ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, są ograniczone. Badania na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazydu, 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 małopłytkowość.

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

Nie należy stosować hydrochlorotiazydu 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 brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Losartan+HCT Genoptim podczas karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. Zaleca się podawanie innych preparatów, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

Hydrochlorotiazyd:

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka u ludzi w niewielkich ilościach. Tiazydy w dużych dawkach powodują zwiększoną diurezę, przez co mogą hamować wydzielanie mleka. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Losartan+HCT Genoptim podczas karmienia piersią. Jeżeli produkt leczniczy Losartan+HCT Genoptim jest stosowany podczas karmienia piersią, należy stosować najmniejszą możliwą dawkę.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych 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

Poniższe działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układowo-narządową oraz następującą częstością występowania:

Bardzo często: $\geq 1/10$

Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

Rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$

Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$

Nieznana: 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 potasowym i hydrochlorotiazylem.

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

Klasyfikacja układowo - narządowa	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zapalenie wątroby	rzadko
Badania diagnostyczne	hiperkaliemia, zwiększenie aktywności AIAT	rzadko

Działania niepożądane obserwowane dla poszczególnych składników i mogące być potencjalnymi działaniami niepożądanymi produktu Losartan + HCT Genoptim są następujące:

Losartan

W badaniach klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem losartanu:

Klasyfikacja układowo - narządowa	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość, plamica Schoenleina-Henocha, wybroczyny, hemoliza	niezbyt często
	małopłytkowość	nieznana
Zaburzenia serca	niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, ból zamostkowy, dławica piersiowa, blok przedsionkowo-komorowy II stopnia, incydent naczyniowo-mózgowy, zawał mięśnia sercowego, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca (migotanie przedsionków, bradykardia zatokowa, tachykardia, tachykardia komorowa, migotanie komór)	niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szum uszny	niezbyt często
Zaburzenia oka	niewyraźne widzenie, pieczenie/klucie 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 błony śluzowej żołądka, wymioty	niezbyt często
	zapalenie trzustki	nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie, 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	kurcze mięśni, ból pleców, ból nóg, ból mięśni	często
	ból ramion, 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	bezsensowność	często
	niepokój, zaburzenia lękowe, zaburzenia o typie paniki, 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	zmniejszenie popędu płciowego, 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	łyśnienie, zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy), nadwrażliwość na światło, świąd, wysypka, pokrzywka, nasilone pocenie się	niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	zapalenie naczyń krwionośnych	niezbyt często
	objawy ortostatyczne zależne od dawki	nieznana
Badania diagnostyczne	hiperkaliemia, nieznaczne zmniejszenie wartości hematokrytu i stężenia hemoglobiny, hipoglikemia	często
	nieznaczne zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi	niezbyt często
	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny	bardzo rzadko
	hiponatremia	nieznana

Hydrochlorotiazyd

Klasyfikacja układowo - narządowa	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	bezsenna	niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	często
Zaburzenia oka	przemijające niewyraźne widzenie, widzenie na żółto	niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	martwicze zapalenie naczyń krwionośnych (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, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	niezbyt często
	toczeń rumieniowaty skórny	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
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)	nieznana

Opis wybranych działań niepożądanych

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Losartan

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

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

Hydrochlorotiazyd

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i diuretyki

kod ATC: C09DA01

Skojarzenie losartanu i hydrochlorotiazylu

Wykazano, że substancje czynne produktu leczniczego Losartan+HCT Genoptim działają addytywnie i obniżają ciśnienie tętnicze 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, hydrochlorotiazyl 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 hydrochlorotiazyl 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 Losartan+HCT Genoptim trwa 24 godziny. W badaniach klinicznych trwających przez co najmniej rok działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymywało się podczas ciągłego stosowania. Pomimo znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego, podawanie produktu leczniczego Losartan+HCT Genoptim nie wywierało istotnego klinicznie wpływu na częstość akcji serca. W badaniach klinicznych po 12 tygodniach stosowania 50 mg losartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu obniżenie rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej wynosiło średnio do 13,2 mm Hg.

Losartan+HCT Genoptim skutecznie obniża ciśnienie tętnicze u mężczyzn i kobiet, osób rasy czarnej i osób innych ras oraz u pacjentów młodszych (<65 lat) i w podeszłym wieku (≥ 65 lat). Jest również skuteczny w leczeniu nadciśnienia każdego stopnia.

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 wybiórczo 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 rozpad 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 hydrochlorotiazylem była podobna i była znacząco mniejsza niż w grupie pacjentów leczonych inhibitorem ACE. Ponadto w ogólnej analizie 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 otrzymujących placebo (2,6%) lub w grupie przyjmującej hydrochlorotiazyl (4,1%), podczas gdy w grupie pacjentów leczonych inhibitorem ACE wynosiła 8,8%.

U pacjentów z nadciśnieniem i białkomoczem bez współistniejącej cukrzycy, podawanie losartanu potasowego 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 znaczne 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 (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 w wieku od 55 do 80 lat z nadciśnieniem tętniczym i potwierdzonym w EKG przerostem lewej komory serca. Pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej losartan w dawce 50 mg lub raz na dobę do grupy stosującej atenolol w dawce 50 mg raz na dobę. 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 i 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.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych (ONTARGET (ang. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) oceniano 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 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 i (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 diuretyków tiazydowych nie jest całkowicie znany. Tiazidy wpływają na wchłanianie zwrotne elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków w przybliżeniu w równoważnych ilościach. Moczopędne działanie hydrochlorotiazylu zmniejsza objętość osocza, zwiększa aktywność reniny w osoczu oraz zwiększa wydzielanie aldosteronu, co w konsekwencji prowadzi do zwiększenia wydalania potasu i dwuwęglanów w moczu oraz zmniejszenia stężenia potasu w surowicy krwi. Angiotensyna II jest mediatorem układu renina-aldosteron i dlatego jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II łagodzi utratę potasu spowodowaną działaniem diuretyków tiazydowych.

Po podaniu doustnym działanie moczopędne rozpoczyna się w ciągu 2 godzin, maksymalne staje się po około 4 godzinach i utrzymuje się od 6 do 12 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się do 24 godzin.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka $\geq 50\ 000$ mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów

złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek (~100 000 mg) (patrz również punkt 4.4).

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 3-4 godzinach. Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu na stężenia losartanu w osoczu, w przypadku podawania 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 1% 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, glukuronid 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 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, a 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 różni się w sposób istotny od odpowiednich parametrów u młodszych osób z nadciśnieniem.

Losartan

Po podaniu doustnym losartanu pacjentom z łagodną lub umiarkowaną 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 nieznane.

Ani 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 i hydrochlorotiazylu oceniano w badaniach toksyczności przewlekłej przez okres do sześciu miesięcy u szczurów i psów po podaniu doustnym, a zmiany obserwowane w tych badaniach były głównie wywoływane przez losartan. Podawanie skojarzenia losartanu i hydrochlorotiazylu powodowało zmniejszenie wartości parametrów dotyczących krwinek czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu), zwiększenie stężenia azotu moczniowego w surowicy krwi, zmniejszenie masy serca (bez zmian histologicznych) i zmiany w przewodzie pokarmowym (uszkodzenie błony śluzowej, owrzodzenie, nadżerki, krwawienia).

Nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów lub królików, którym podawano skojarzenie losartanu i hydrochlorotiazylu. Toksyczność płodowa u szczurów, wykazana przez nieznaczne

zwiększenie nadliczbowych żeber w pokoleniu F₁ obserwowana była, gdy samice otrzymywały produkt przed i podczas ciąży. Tak jak obserwowano w badaniach dotyczących stosowania tylko losartanu, działania niepożądane dotyczące płodów i noworodków, w tym toksyczność nerkowa oraz śmierć płodów wystąpiły, gdy ciężarnej samicy szczura podawano skojarzenie losartanu i hydrochlorotiazydu w późnym okresie ciąży i (lub) laktacji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Każda tabletką zawiera następujące substancje pomocnicze:

celuloza mikrokrystaliczna
laktoza jednowodna
modyfikowana skrobia kukurydziana
magnezu stearynian
hydroksypropyloceluloza
hypromeloza
tytanu dwutlenek (E 171)
żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVDC z aluminiową folią pokrywającą w opakowaniach po 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 lub 280 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Synoptis Pharma Sp. z o.o.

ul. Krakowiaków 65
02-255 Warszawa
Polska
tel./fax: 22 321 62 40/22 321 61 69
e-mail: office@synoptispharma.com

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

23627, 23628

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

16.12.2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

30.11.2018