

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Presartan H, 50 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 50 mg losartanu potasowego (*Losartanum kalicum*) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu (*Hydrochlorothiazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletką powlekana zawiera 61,50 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Presartan H, 50 mg + 12,5 mg: biała, podłużna, obustronnie wypukła tabletką powlekana, o średnicy 13,7x6,7 mm z linią podziału po obu stronach.

Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Presartan H jest wskazany w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u pacjentów, których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas leczenia losartanem lub hydrochlorotiazydem w monoterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Presartan H można jednocześnie stosować z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Tabletki produktu Presartan H należy połykać popijając szklanką wody.

Presartan H można przyjmować niezależnie od posiłków.

Nadciśnienie tętnicze

Produktu Presartan H nie należy stosować w leczeniu początkowym. Należy go stosować u pacjentów, których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii losartanem lub hydrochlorotiazydem.

Zalecane jest oddzielne określenie dawki dla poszczególnych substancji czynnych (losartanu i hydrochlorotiazydu).

Zalecane jest stopniowe zwiększanie dawki pojedynczych składników (losartanu i hydrochlorotiazydu).

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

Zazwyczaj stosowana dawka podtrzymująca wynosi jedną tabletkę produktu Presartan H o mocy 50 mg + 12,5 mg raz na dobę. U pacjentów, u których nie uzyskuje się odpowiedniej reakcji na produkt Presartan H o mocy 50 mg + 12,5 mg dawkę można zwiększyć i podawać jedną tabletkę produktu Presartan H o mocy 100 mg + 25 mg raz na dobę. Maksymalna dawka wynosi: jedna tabletkę produktu Presartan H o mocy 100 mg + 25 mg raz na dobę. Ogólnie, działanie przeciwnadciśnieniowe występuje po trzech, czterech tygodniach od rozpoczęcia leczenia.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i hemodializowanych

Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (tj. klirens kreatyniny 30-50 ml/min). Nie zaleca się stosowania produktu Presartan H u pacjentów hemodializowanych. Nie wolno stosować produktu Presartan H u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (tj. klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową

Należy wyrównać niedobór płynów i (lub) sodu przed rozpoczęciem podawania produktu Presartan H.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Stosowanie produktu Presartan H jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży (< 18 lat)

Brak doświadczenia w stosowaniu produktu u dzieci i młodzieży. Dlatego produktu Presartan H nie należy podawać dzieciom i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na losartan, pochodne sulfonamidów (takie jak hydrochlorotiazyd) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- hipokaliemia lub hiperkalcemia oporna na leczenie
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby; cholestaza i zastój żółci
- hiponatremia oporna na leczenie
- hiperurykemia objawowa/dna
- drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.4 i 4.6)
- ciężkie zaburzenia czynności nerek (tj. klirens kreatyniny <30 ml/min)
- bezmocz
- jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Presartan H z produktami zawierającymi aliskiren 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

Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka) powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją (patrz punkt 4.8).

Obrzęk naczynioruchowy jelit

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, (w tym losartanem) notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie losartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Niedociśnienie i zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa

Niedociśnienie objawowe, szczególnie po podaniu pierwszej dawki, może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) z niedoborem sodu na skutek intensywnego leczenia moczopędnego, diety z ograniczeniem soli, biegunki lub wymiotów. Takie niedobory należy wyrównać przed rozpoczęciem leczenia losartanem (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Zaburzenia elektrolitowe występują często u osób z zaburzeniami czynności nerek, z cukrzycą lub bez cukrzycy i należy je wyrównać. Dlatego należy ściśle monitorować stężenie potasu w osoczu oraz wartości klirensu kreatyniny; szczególnie dotyczy to pacjentów z niewydolnością serca i klirensiem kreatyniny pomiędzy 30 – 50 ml/min.

Nie zaleca się jednoczesnego przyjmowania produktu Presartan H z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu i substytutami soli zawierającymi potas (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie, produkt Presartan H należy stosować ostrożnie, ponieważ dane farmakokinetyczne wykazują znaczne zwiększenie stężenia losartanu w osoczu u pacjentów z marskością wątroby. Brak doświadczenia terapeutycznego odnośnie leczenia losartanem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego stosowanie produktu Presartan H jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 oraz 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 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 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.

Przeszczepienie nerki

Brak doświadczenia u pacjentów po niedawno przebytych przeszczepieniu nerki.

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem przeważnie nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego w tej grupie nie zaleca się stosowania produktu Presartan H.

Choroba niedokrwienna serca i choroby naczyniowo-mózgowe

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca oraz zaburzeniami naczyniowo-mózgowymi może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar.

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 i (często ostrej) niewydolności nerek.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazane jest zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej, lub z kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu.

Różnice etniczne

Podobnie jak zaobserwowano w odniesieniu do inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę, losartan oraz inni antagoniści angiotensyny są mniej skuteczni w obniżaniu ciśnienia u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu większej częstości występowania małej aktywności reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Presartan H w czasie ciąży. U pacjentek planujących ciążę należy zmienić terapię na alternatywne metody leczenia przeciwnadciśnieniowego, dla których ustalony jest profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba, że dalsze leczenie produktem Presartan H jest niezbędne. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie produktu Presartan H i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora AT1 dla 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 podwójnej blokady układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli podwójna blokada układu RAA jest absolutnie konieczna, należy ją stosować wyłącznie pod nadzorem specjalisty i często kontrolować czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie tętnicze.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II.

Hydrochlorotiazyd

Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazydu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić Presartan H i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

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 podstawnokomórkowego (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).

Niedociśnienie i zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej

Podobnie jak w przypadku stosowania wszystkich produktów przeciwnadciśnieniowych, u niektórych pacjentów może wystąpić niedociśnienie objawowe. Pacjentów należy obserwować w kierunku objawów klinicznych zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, takich jak: zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej, hiponatremia, zasadowica hipochloremiczna, hipomagnezemia lub hipokaliemia, które mogą wystąpić w wyniku biegunki lub wymiotów.

U takich pacjentów należy regularnie oznaczać stężenie elektrolitów w osoczu. Hiponatremia z rozcieńczenia może wystąpić u pacjentów z obrzękami, podczas występowania upałów.

Wpływ na metabolizm i układ wewnątrzwydzielniczy

Podawanie tiazydów może zaburzać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych, w tym insuliny (patrz punkt 4.5). Cukrzyca utajona może ujawnić się w trakcie leczenia diuretykami tiazydowymi.

Tiazidy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, co może skutkować przemijającym i niewielkim zwiększeniem jego stężenia w osoczu. Znacząca hiperkalcemia może być objawem ukrytej nadczynności przytarczyc. Przed wykonaniem testów czynnościowych przytarczyc należy zaprzestać stosowania leków z grupy tiazydów.

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

U niektórych pacjentów stosowanie tiazydów może spowodować hiperurykemię i (lub) dnę. Ponieważ losartan zmniejsza stężenie kwasu moczowego we krwi, stosowanie losartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem łagodzi hiperurykemię spowodowaną przez leki moczopędne.

Zaburzenia czynności wątroby

Tiazidy należy podawać ostrożnie pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, ponieważ mogą powodować cholestazę wewnątrzwątrobową, a nawet niewielkie zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej mogą doprowadzić do śpiączki wątrobowej.

Stosowanie produktu Presartan H jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3 i 5.2).

Inne

U pacjentów przyjmujących leki z grupy tiazydów mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości niezależnie od występowania w przeszłości alergii lub astmy oskrzelowej. Podczas stosowania tiazydów opisywano przypadki zaostrzenia lub ujawnienia się tocznia rumieniowatego układowego.

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oka i zwykle pojawiają się w ciągu kilku godzin do tygodni od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Podstawowym leczeniem jest jak najszybsze odstawienie stosowanego produktu leczniczego. Jeżeli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy rozważyć natychmiastowe

podjęcie leczenia zachowawczego lub chirurgicznego. Do czynników ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamkniętego kąta może należeć uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Informacje o substancjach pomocniczych

Produkt leczniczy Presartan H zawiera laktozę jednowodną, dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy Presartan H zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jedną tabletkę powlekaną, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Losartan

Stwierdzono, że ryfampicyna i flukonazol zmniejszają stężenie jego czynnych metabolitów we krwi. Nie ustalono klinicznego znaczenia tych interakcji.

Podobnie jak w przypadku innych preparatów, które blokują angiotensynę II lub jej działanie, podczas jednoczesnego przyjmowania leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, triamteren, amilorid, eplerenon), suplementów potasu lub substytutów soli kuchennej zawierających potas może wystąpić zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Nie zaleca się tego typu leczenia skojarzonego.

Podobnie jak w przypadku innych leków wpływających na wydalanie sodu, wydalanie litu może być zmniejszone.

Z tego powodu należy monitorować stężenie litu w osoczu, jeśli sole litu są podawane jednocześnie z antagonistami receptora AT1 dla 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. Podczas takiego leczenia skojarzonego należy zachować ostrożność, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz należy rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i okresowo później.

U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek przyjmujących NLPZ, w tym wybiórcze inhibitory COX-2, jednoczesne stosowanie antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II może spowodować dalsze pogorszenie czynności nerek. Takie działanie jest zazwyczaj odwracalne.

Inne substancje powodujące niedociśnienie, takie jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpyschotyczne, baklofen, amifostyna stosowane jednocześnie z lekami, które zmniejszają ciśnienie krwi, jako działanie główne lub działanie niepożądane, mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia niedociśnienia.

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania objawów niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym

ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem pojedynczego produktu działającego na układ RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Hydrochlorotiazyd

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

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

Leki przeciwcukrzycowe (preparaty doustne i insulina)
Stosowanie leków z grupy tiazydów może upośledzać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych. Metforminę należy stosować ostrożnie z powodu ryzyka kwasicy mleczanowej wywołanej przez możliwą czynnościową niewydolność nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazidu.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe
Działanie addytywne.

Żywiec jonowymienne (cholestyramina i kolestypol)
W obecności żywiec jonowymiennych wchłanianie hydrochlorotiazidu jest zmniejszone. Pojedyncza dawka tak cholestyraminy, jak kolestypolu wiąże hydrochlorotiazyd i powoduje zmniejszenie jego wchłaniania z przewodu pokarmowego odpowiednio do 85% i 43%.

Kortykosteroidy, ACTH
Nasilenie niedoboru elektrolitów, zwłaszcza hipokaliemii.

Aminy zwiększające ciśnienie krwi (np. adrenalina)
Możliwe zmniejszenie reakcji na aminy zwiększające ciśnienie krwi, jednak nie w stopniu, który wymagałby zaniechania ich stosowania.

Niepolaryzujące preparaty zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)
Możliwe zwiększenie reakcji na środki zwiotczające mięśnie.

Lit
Leki moczopędne zmniejszają klirens nerkowy litu, powodując duże ryzyko toksycznego działania litu; nie zaleca się jednoczesnego stosowania.

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny (probenecyd, sulfinopirazon i allopuryinol)
Może być konieczne dostosowanie dawki preparatów powodujących zwiększenie wydalania kwasu moczowego z moczem, ponieważ hydrochlorotiazyd może powodować zwiększenie stężenia kwasu moczowego w osoczu. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinopirazonu. Jednoczesne podawanie tiazydów może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.

Leki przeciwcholinergiczne (np. atropina, biperiden)
Zwiększenie biodostępności tiazydowych leków moczopędnych z powodu osłabienia motoryki przewodu pokarmowego i wolniejszego opróżniania żołądka.

Leki cytotoksyczne (np. cyklofosfamid, metotreksat)
Tiazidy mogą zmniejszać nerkowe wydalanie cytotoksycznych produktów leczniczych i nasilać ich działanie mielosupresyjne.

Salicylany

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

Metylodopa

Istnieją pojedyncze doniesienia o wystąpieniu niedokrwistości hemolitycznej podczas jednoczesnego przyjmowania hydrochlorotiazydu i metylodopy.

Cyklosporyna

Jednoczesne stosowanie cyklosporyny może zwiększać ryzyko hiperurykemii, a także powikłań o typie dny.

Glikozydy naparstnicy

Hipokaliemia lub hipomagnezemia wywołana stosowaniem tiazydów może przyczyniać się do wystąpienia zaburzeń rytmu serca spowodowanych podawaniem naparstnicy.

Produkty lecznicze, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w osoczu

Zaleca się okresowe oznaczanie stężenia potasu w osoczu i wykonywanie badania EKG podczas jednoczesnego stosowania produktu Presartan H i produktów leczniczych, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w osoczu (np. glikozydy naparstnicy i leki przeciwartmyczne) oraz następujących produktów leczniczych wywołujących *torsades de pointes* (tachykardia komorowa) (w tym niektóre leki przeciwartmyczne), ponieważ hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym do *torsades de pointes* (tachykardia komorowa):

- leki przeciwartmyczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid),
- leki przeciwartmyczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid),
- niektóre leki przeciwpyschotyczne (np. tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol),
- inne (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, terfenadyna, winkamina podawana dożylnie).

Sole wapnia

Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać stężenie wapnia w osoczu z powodu zmniejszenia wydalania. Jeśli suplementy wapnia muszą być stosowane, należy monitorować stężenie wapnia w osoczu i odpowiednio dostosować dawkę wapnia.

Wpływ na wyniki badań diagnostycznych

Z powodu wpływu na metabolizm wapnia tiazidy mogą zaburzać wyniki badania czynności przytarczyc (patrz punkt 4.4).

Karbamazepina

Ryzyko hiponatremii objawowej. Konieczne jest monitorowanie stanu klinicznego i parametrów biochemicznych.

Jodowe środki kontrastujące

W przypadku odwodnienia spowodowanego przez diuretyki, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, szczególnie po podaniu dużych dawek jodowych środków kontrastujących. Przed podaniem jodowych środków kontrastujących należy nawodnić pacjenta.

Amfoterycyna B (podawana pozajelitowo), kortykosteroidy, ACTH, środki przeczyszczające pobudzające perystaltykę oraz gliceryzyna (składnik lukrecji).

Hydrochlorotiazyd może nasilać zaburzenia elektrolitowe, szczególnie hipokaliemię.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Antagoniści receptora AT1 dla angiotensyny II (AIIRAs):

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II (AIIRAs) w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4).

Stosowanie leków z grupy AIIRA jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak kontrolowanych danych epidemiologicznych w odniesieniu do antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II (AIIRAs), podobne ryzyko może dotyczyć tej grupy leków. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIRAs, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie produktu Presartan H i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne.

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

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

Należy ściśle obserwować noworodki, których matki przyjmowały leki z grupy AIIRA z powodu ryzyka wystąpienia u nich niedociśnienia (patrz także punkt 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd:

Doświadczenia ze stosowaniem hydrochlorotiazydu w ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, są ograniczone. Dane z badań na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Ze względu na mechanizm działania hydrochlorotiazydu, jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może zmniejszać płodowo-łożyskowy przepływ krwi i powodować niepożądane działania u płodu i noworodka, takie jak zaburzenia elektrolitowe, małopłytkowość oraz żółtaczkę.

Hydrochlorotiazyd nie należy stosować w leczeniu obrzęków ciążowych, nadciśnienia tętniczego indukowanego ciążą ani stanu przedrzucawkowego, ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza i łożyskowego przepływu krwi, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

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

Karmienie piersią

Antagoniści receptora AT1 dla angiotensyny II (AIIRAs):

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Presartan H podczas karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. Wskazana jest zmiana leczenia na alternatywne, o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków lub wcześniaków.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd przenika w niewielkich ilościach do mleka kobiet karmiących piersią. Tiazydowe leki moczopędne podawane w dużych dawkach, powodujących nasiloną diurezę, mogą hamować laktację. Nie zaleca się stosowania produktu Presartan H w okresie karmienia piersią. Jeśli produkt Presartan H jest przyjmowany w okresie karmienia piersią, to należy stosować jak najmniejsze dawki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. 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 przedstawiono poniżej zgodnie z klasyfikacją układowo – narządową i następującą częstością występowania:

Bardzo często $\geq 1/10$

Często $\geq 1/100, < 1/10$

Niezbyt często $\geq 1/1\,000, < 1/100$

Rzadko $\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$

Bardzo rzadko $< 1/10\,000$

Częstość nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

W badaniach klinicznych z zastosowaniem losartanu potasowego i hydrochlorotiazydu nie zaobserwowano działań niepożądanych swoistych dla skojarzenia tych substancji czynnych. Działania niepożądane ograniczyły się do tych obserwowanych w odniesieniu do losartanu potasowego i (lub) hydrochlorotiazydu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących pierwotnego nadciśnienia tętniczego, zawroty głowy były jedynym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem preparatu i występującym z częstością większą niż w przypadku placebo, u 1% lub więcej pacjentów leczonych losartanem potasowym i hydrochlorotiazydem.

Następujące działania niepożądane zgłaszano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu:

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby

Badania diagnostyczne

Rzadko: hiperkaliemia, zwiększenie aktywności AlAT

Działania niepożądane obserwowane w odniesieniu do poszczególnych substancji czynnych, które mogą wystąpić w przypadku stosowania produktu Presartan H są następujące:

Losartan

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: niedokrwistość, plamica Schoenleina-Henocha, wylewy krwawe, hemoliza

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: anoreksja, dna

Zaburzenia psychiczne

Często: bezsenność

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

Zaburzenia układu nerwowego

Często: bóle głowy, zawroty głowy

Niezbyt często: nerwowość, parestezje, neuropatia obwodowa, drżenia, migrena, omdlenia

Częstość nieznana: zaburzenia smaku

Zaburzenia oka

Niezbyt często: niewyraźne widzenie, pieczenie/klucie w oczach, zapalenie spojówek, zmniejszenie ostrości wzroku

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: zawroty głowy, szum uszny

Zaburzenia serca

Niezbyt często: 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)

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: zapalenie naczyń

Częstość nieznana: objawy ortostatyczne zależne od dawki

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

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

Niezbyt często: dolegliwości ze strony gardła, zapalenie gardła, zapalenie krtani, duszność, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa, zapalenie błony śluzowej nosa, przekrwienie błon śluzowych układu oddechowego

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: ból brzucha, nudności, biegunka, niestrawność

Niezbyt często: zaparcia, bóle zębów, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzdęcia, zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty

Rzadko: obrzęk naczynioruchowy jelit

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Częstość nieznana: toczень rumieniowaty skóry

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

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

Niezbyt często: ból ramion, obrzęk stawów, ból kolan, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból barków, sztywność, ból stawów, zapalenie stawów, ból bioder, fibromialgia, osłabienie siły mięśniowej

Częstość nieznana: rabdomioliza

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: osłabienie libido, impotencja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie, zmęczenie, ból w klatce piersiowej

Niezbyt często: obrzęk twarzy, gorączka

Badania diagnostyczne

Często: hiperkaliemia, niewielkie zmniejszenie wartości hematokrytu i stężenia hemoglobiny

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

Bardzo rzadko: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny

Hydrochlorotiazyd

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje anafilaktyczne

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: anoreksja, hiperglikemia, hiperurykemia, hipokaliemia, hiponatremia

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy

Zaburzenia oka

Niezbyt często: przemijające niewyraźne widzenie, widzenie na żółto

Częstość nieznana: nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: martwicze zapalenie naczyń (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: zaburzenia oddechowe, w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc

Bardzo rzadko: Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: żółtaczką (cholestaza wewnątrzwątrobową), zapalenie trzustki

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: nadwrażliwość na światło, pokrzywka, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: kurcze mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: cukromocz, śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: gorączka, zawroty głowy

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Częstość nieznana: nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnocomórkowy i rak koleczystocomórkowy skóry)

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 krajowego systemu zgłaszania do 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, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak szczególnych informacji na temat postępowania w przypadku przedawkowania produktu Presartan H. Leczenie jest objawowe i podtrzymujące. Należy przerwać podawanie produktu Presartan H i uważnie obserwować pacjenta. Zalecane postępowanie lecznicze obejmuje wywołanie wymiotów, jeśli przedawkowanie nastąpiło niedawno, wyrównanie zaburzeń wodno-elektrolitowych oraz leczenie śpiączki wątrobowej i niedociśnienia przy użyciu ustalonych metod postępowania.

Losartan

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. Najbardziej prawdopodobnymi objawami przedawkowania są niedociśnienie i tachykardia, chociaż może również wystąpić bradykardia w wyniku pobudzenia układu przywspółczulnego (nerwu błędnego). W przypadku wystąpienia niedociśnienia objawowego, należy zastosować leczenie wspomagające.

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

Hydrochlorotiazyd

Najczęściej obserwowane objawy przedmiotowe i podmiotowe są spowodowane niedoborem elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia, hiponatremia) i odwodnieniem w wyniku nasilonej diurezy. W przypadku jednoczesnego przyjmowania digoksyny, hipokaliemia może spowodować zaburzenia rytmu serca.

Nie określono stopnia eliminacji hydrochlorotiazydu za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści angiotensyny II i diuretyki
Kod ATC: C09 DA 01

Losartan - Hydrochlorotiazyd

Składniki produktu Presartan H wykazały addytywny wpływ na obniżenie ciśnienia krwi, zmniejszając je w większym stopniu niż każdy ze składników osobno. Wynika to z dopełniających się działania obu składników. Dodatkowo, na skutek działania moczopędnego, hydrochlorotiazyd

powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza i wydzielania aldosteronu oraz zmniejszenie stężenia potasu w surowicy i zwiększenie stężenia angiotensyny II. Podanie losartanu blokuje wszelkie fizjologicznie istotne działania angiotensyny II i poprzez hamowanie wydzielania aldosteronu łagodzi utratę potasu związaną ze stosowaniem diuretyku.

Losartan wykazuje łagodne i przemijające działanie zwiększające wydalanie kwasu moczowego z moczem. Hydrochlorotiazyd powoduje niewielkie zwiększenie stężenia kwasu moczowego; skojarzenie losartanu i hydrochlorotiazydu łagodzi hiperurykemię wywołaną przez diuretyki.

Przeciwnadciśnieniowe działanie produktu Presartan H utrzymuje się przez 24 godziny. W badaniach klinicznych trwających, co najmniej rok, działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymało się w ciągu całego badania. Pomimo znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego, podawanie produktu Presartan H nie ma klinicznie znaczącego wpływu na częstość pracy serca.

W badaniach klinicznych, po 12 tygodniach leczenia losartanem w dawce 50 mg i hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg, spoczynkowe ciśnienie rozkurczowe ulegało zmniejszeniu o 13,2 mmHg.

Produkt Presartan H skutecznie zmniejsza ciśnienie u mężczyzn i kobiet, pacjentów rasy czarnej i pacjentów innych ras oraz u osób młodszych (< 65 lat) i w podeszłym wieku (≥ 65 lat). Produkt Presartan H jest skuteczny we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego.

Losartan

Losartan jest syntetycznym, doustnym antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT1).

Angiotensyna II, substancja o silnym działaniu zwężającym naczynia, jest głównym, czynnym hormonem układu renina-angiotensyna oraz ważnym czynnikiem biorącym udział w patofizjologii nadciśnienia.

Angiotensyna II wiąże się z receptorem AT1, który znajduje się w wielu tkankach (np. mięśnie gładkie naczyń, nadnercza, nerki i serce) powodując szereg istotnych działań biologicznych, między innymi skurcz naczyń oraz uwalnianie aldosteronu. Angiotensyna II pobudza również proliferację komórek mięśni gładkich.

Losartan wiąże się wybiórczo z receptorem AT1. Losartan i jego farmakologicznie czynny metabolit, kwas karboksylowy (E-3174) blokują *in vitro* i *in vivo* wszystkie fizjologicznie istotne działania angiotensyny II bez względu na jej źródło lub drogę syntezy.

Losartan nie pobudza ani nie blokuje receptorów innych hormonów lub kanałów jonowych odgrywających ważną rolę w regulacji czynności układu krążenia. Ponadto, losartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu, który powoduje rozkład bradykininy. Dzięki temu nie nasila działań niepożądanych zależnych od bradykininy.

Podczas stosowania losartanu, zniesienie ujemnego sprzężenia zwrotnego między angiotensyną II i wydzielaniem reniny prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza. Zwiększona aktywność reninowa osocza powoduje zwiększenie stężenia angiotensyny II w osoczu. Działanie przeciwnadciśnieniowe i zmniejszone stężenie aldosteronu w osoczu utrzymują się, pomimo zwiększonego stężenia angiotensyny II, co świadczy o skutecznym zablokowaniu receptora AT1 dla angiotensyny II. Po przerwaniu podawania losartanu aktywność reninowa osocza i stężenie angiotensyny II w ciągu 3 dni wracają do wartości wyjściowych.

Zarówno losartan, jak i jego główny czynny metabolit mają znacznie większe powinowactwo do receptora AT1 niż do receptora AT2. Czynny metabolit jest 10 – 40 razy bardziej aktywny od losartanu w przypadku równej masy obu substancji.

W badaniu zaplanowanym w celu oceny częstości występowania kaszlu u pacjentów leczonych losartanem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi inhibitory konwertazy angiotensyny, częstość występowania kaszlu u pacjentów otrzymujących losartan lub hydrochlorotiazyd była podobna, a jednocześnie znacznie mniejsza niż u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny. Ponadto, całościowa analiza 16 badań z podwójnie ślepą próbą, z udziałem 4131 pacjentów wykazała, że częstość występowania kaszlu u pacjentów leczonych losartanem była podobna (3,1%) do

zgłaszanej w grupie otrzymującej placebo (2,6%) lub hydrochlorotiazyd (4,1%), podczas gdy w przypadku leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny wynosiła 8,8%.

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

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

U pacjentów z niewydolnością lewej komory serca losartan w dawkach 25 mg i 50 mg na dobę wywiera korzystne efekty hemodynamiczne i neurohormonalne charakteryzujące się odpowiednio zwiększeniem wskaźnika sercowego i zmniejszeniem ciśnienia zaklinowania w naczyniach włosowatych płucnych, zmniejszeniem oporu naczyniowego, średniego ciśnienia tętniczego krwi i częstości akcji serca oraz zmniejszeniem stężenia aldosteronu i noradrenaliny we krwi krążącej. W grupie pacjentów z niewydolnością serca ryzyko występowania niedociśnienia było zależne od dawki.

Badania dotyczące nadciśnienia tętniczego

W kontrolowanych badaniach klinicznych, losartan podawany raz na dobę pacjentom z łagodnym lub umiarkowanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym powodował statystycznie istotne obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego. Wartości ciśnienia tętniczego mierzonego 24 godziny po podaniu, w porównaniu z wartościami osiąganymi 5 - 6 godzin po podaniu wskazywały na utrzymywanie obniżonych wartości ciśnienia tętniczego krwi przez 24 godziny, przy zachowaniu naturalnego rytmu dobowego. Obniżenie ciśnienia tętniczego pod koniec przerwy między dawkami utrzymywało się na poziomie 70 - 80% tych wartości, które były stwierdzone po 5 - 6 godzinach od podania dawki.

Przerwanie podawania losartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym nie powodowało nagłego zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi (tzw. zjawiska „odbicia”). Stosowanie losartanu nie miało klinicznie znaczącego wpływu na częstość pracy serca pomimo istotnego działania obniżającego ciśnienie krwi.

Losartan jest w równym stopniu skuteczny u mężczyzn i kobiet, jak również u pacjentów młodszych (< 65 lat) i w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym.

Badanie LIFE

Badanie LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) było randomizowanym badaniem z zastosowaniem potrójnie ślepej próby i aktywnej kontroli, w którym uczestniczyło 9193 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 55 do 80 lat, z udokumentowanym w EKG przerostem lewej komory serca. Pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej losartan w dawce 50 mg raz na dobę lub do grupy otrzymującej 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 angiotensyny II i beta-adrenolityków.

Średni okres obserwacji wynosił 4,8 roku.

Pierwszorzędownym złożonym punktem końcowym były łącznie zachorowalność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych szacowane jako sumaryczne zmniejszenie częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz częstości występowania udarów mózgu i zawałów mięśnia sercowego. Ciśnienie tętnicze było znacząco obniżone do podobnych wartości w obu grupach. Leczenie losartanem powodowało 13% zmniejszenie ryzyka wystąpienia u pacjenta pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego ($p=0,021$, 95% przedział ufności 0,77 – 0,98), w

porównaniu do leczenia atenololem. Było to głównie związane ze zmniejszeniem częstości udarów. Leczenie losartanem zmniejsza ryzyko udaru o 25% w porównaniu do leczenia atenololem ($p=0,001$, 95% przedział ufności 0,63 – 0,89). Częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i częstość zawałów mięśnia sercowego nie różniła się znacząco pomiędzy badanymi grupami.

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach - ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaTMrtan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniano jednoczesne stosowanie inhibitora ACE z antagonistą receptora AT1 dla angiotensyny II.

ONTARGET było badaniem przeprowadzonym z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie albo z cukrzycą typu 2 z potwierdzonym uszkodzeniem narządów docelowych. VA NEPHRON-D było badaniem z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te nie wykazały istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) chorobowość oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, natomiast zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu do monoterapii. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II.

ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było badaniem zaprojektowanym w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora AT1 dla 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 z przyczyn sercowo-naczyniowych i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren, w porównaniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i zaburzenia czynności nerek), w porównaniu do grupy placebo.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd jest tiazydowym lekiem moczopędnym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego diuretyków tiazydowych nie został w pełni poznany. Tiazydy wpływają na wchłanianie zwrotne elektrolitów w kanalikach nerkowych zwiększając wydalanie sodu i chlorków w przybliżeniu w równych ilościach. Moczopędne działanie hydrochlorotiazydu zmniejsza objętość osocza, zwiększa aktywność reninową osocza i zwiększa wydzielanie aldosteronu powodując zwiększone wydalanie potasu i dwuwęglanów z moczem, oraz zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. Mediatorem układu renina-aldosteron jest angiotensyna II, zatem jednoczesne podawanie antagonisty receptora AT1 dla angiotensyny II zmniejsza utratę potasu spowodowaną przez tiazydowy lek moczopędny.

Po podaniu doustnym wzmożona diureza występuje w ciągu 2 godzin, osiągając maksimum po 4 godzinach i utrzymuje się przez 6 do 12 godzin, podczas gdy 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 172 462 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 ($\sim 25\,000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ($\sim 100\,000$ mg) (patrz również punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Losartan

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

Dystrybucja

Losartan

Zarówno losartan, jak i jego czynny metabolit wiążą się z białkami osocza, głównie z albuminami w ponad 99%. Objętość dystrybucji losartanu wynosi 34 l. Badania przeprowadzone na szczurach wskazują, że losartan nie przenika lub przenika w znikomym stopniu przez barierę krew-mózg.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd przenika przez barierę łożyskową i jest wydzielany z mlekiem kobiecym. Nie przenika przez barierę krew-mózg.

Metabolizm

Losartan

Około 14% dawki losartanu podanej dożylnie lub doustnie ulega przekształceniu do czynnego metabolitu. 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% pacjentów obserwowano minimalne przekształcanie losartanu do czynnego metabolitu.

Oprócz czynnego metabolitu powstają metabolity nieaktywne, w tym dwa główne w wyniku hydroksylacji bocznego łańcucha butylowego oraz jeden, mniej istotny metabolit - glukuronian N-2 tetrazolowy.

Wydalenie

Losartan

Klirensy osoczowe losartanu i jego czynnego metabolitu wynoszą odpowiednio około 600 ml/min i 50 ml/min. Klirensy nerkowe losartanu i jego czynnego metabolitu wynoszą odpowiednio około 74 ml/min i 26 ml/min. Po podaniu doustnym około 4% dawki wydalone jest w postaci niezmienionej z moczem, a około 6% wydalone jest z moczem w postaci czynnego metabolitu. Farmakokinetyka losartanu i jego czynnego metabolitu jest liniowa do dawki doustnej 200 mg.

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

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

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd nie podlega metabolizmowi, ale jest szybko wydalany przez nerki.

W 24-godzinnym badaniu stężenia w surowicy stwierdzono, że okres półtrwania w osoczu wynosi od 5,6 do 14,8 godziny. Co najmniej 61% dawki podanej doustnie jest wydalane w postaci niezmienionej w ciągu 24 godzin.

Charakterystyka w różnych grupach pacjentów

Losartan-Hydrochlorotiazyd

Stężenie losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu, jak również wchłanianie hydrochlorotiazdu u pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem nie różnią się znacząco od wartości stwierdzanych u młodszych pacjentów z nadciśnieniem.

Losartan

Po podaniu doustnym pacjentom z łagodną do umiarkowanej poalkoholową marskością wątroby, stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu były odpowiednio 5 i 1,7 raza większe niż stężenia u młodych ochotników płci męskiej.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne uzyskane w standardowych badaniach farmakologicznych, badaniach genotoksyczności i badaniach potencjalnego działania rakotwórczego nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Potencjalne działanie toksyczne dawki złożonej losartanu i hydrochlorotiazdu oceniano w badaniach toksyczności przewlekłej po podaniu doustnym trwających do 6 miesięcy u szczurów i psów, i stwierdzono, że obserwowane zmiany są spowodowane przede wszystkim przez losartan. Podawanie dawki złożonej losartanu i hydrochlorotiazdu powoduje zmniejszenie wartości parametrów czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt), zwiększenie stężenia azotu mocznikowego w surowicy, zmniejszenie masy serca (bez zmian histologicznych) i zmiany w obrębie przewodu pokarmowego (uszkodzenia błony śluzowej, owrzodzenia, nadżerki, krwotoki). Nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów lub królików, którym podawano dawkę złożoną losartanu i hydrochlorotiazdu. Obserwowano toksyczne działanie na płód u szczurów, przejawiające się niewielkim zwiększeniem ilości nadliczbowych żeber w pokoleniu F_1 , jeżeli matki otrzymywały preparat przed i podczas całej ciąży. Podobnie jak obserwowano w badaniach dotyczących samego losartanu, wystąpiły działania niepożądane u płodów i noworodków, w tym toksyczne działanie na nerki i obumarcie płodów w przypadku podawania dawki złożonej losartanu i hydrochlorotiazdu ciężarnym samicom szczura w późnym okresie ciąży i (lub) podczas laktacji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana żelowana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian
Otoczka Opadry White 20A18334 o składzie:
Hydroksypropyloceluloza (E463)
Hypromeloza 6cP (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowania: 30 tabletek (3 blistry po 10 tabletek).

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

15714

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 lipca 2009 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 września 2014 r.

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