CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg losartanu potasowego (*losartanum kalicum*), co odpowiada 45,76 mg losartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu (*hydrochlorothiazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 59,98 mg laktozy/tabletka

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Żółte, owalne, umiarkowanie dwuwypukłe tabletki powlekane, z linią podziału na jednej stronie; tabletka o wymiarach 6 mm x 12 mm (kształt owalny) i o grubości 3,8 - 4,7 mm.
Linia podziału na tabletce ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Lorista H wskazany jest w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego u pacjentów, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania losartanu lub hydrochlorotiazydu w monoterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

Zwykle dawką podtrzymującą jest jedna tabletka 50 mg+12,5 mg produktu leczniczego Lorista H (losartan 50 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg) raz na dobę. W przypadku pacjentów, u których nie wystąpiło odpowiednie działanie produktu leczniczego Lorista H, 50 mg+12,5 mg, dawkę można zwiększyć do jednej tabletki 100 mg+25 mg leku Lorista HD (losartan 100 mg/hydrochlorotiazyd 25 mg) raz na dobę. Dawką maksymalną jest jedna tabletka 100 mg+25 mg leku Lorista HD raz na dobę. Na ogół działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu trzech do czterech tygodni od

rozpoczęcia leczenia. Lek Lorista HL, 100+12,5 mg (losartan 100 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg) jest przeznaczony dla tych pacjentów, którym zwiększono dawkę losartanu do 100 mg, i którzy wymagają dodatkowej kontroli ciśnienia tętniczego krwi.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów poddawanych hemodializie
Dostosowanie początkowego dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (tj. klirens kreatyniny 30-50 ml/min) nie jest konieczne.
Skojarzenie losartanu z hydrochlorotiazydem nie jest zalecane do stosowania u pacjentów poddawanych hemodializie. Nie należy stosować produktu leczniczego u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (tj. klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby
Produkt leczniczy Lorista H jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej
Przed zastosowaniem produktu leczniczego Lorista H należy skorygować zmniejszoną objętość krwi krążącej i (lub) zmniejszone stężenie sodu.

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży
Brak doświadczeń dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci i młodzieży (<18 lat), dlatego nie należy stosować produktu leczniczego Lorista H w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania
Produkt leczniczy Lorista H może być stosowany z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).
Tabletki należy połykać popijając szklanką wody.
Produkt leczniczy Lorista H można przyjmować z jedzeniem lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na losartan, pochodne sulfonamidów (jak hydrochlorotiazyd) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Oporna na leczenie hipokaliemia lub hiperkalcemia.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby; zastój żółci oraz zaburzenia powodujące niedrożność dróg żółciowych.
- Oporna na leczenie hiponatremia.
- Objawowa hiperurykemia/dna moczanowa.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (tj. klirens kreatyniny <30 ml/min).
- Bezmocz.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Lorista H z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR<60 ml/min/1,73 m^2) (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).

Niedociśnienie i zmniejszenie objętości krwi krążącej
Objawowe niedociśnienie, szczególnie po podaniu pierwszej dawki, może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej i (lub) z niedoborem sodu na skutek intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia ilości soli w diecie, biegunki lub wymiotów. Takie niedobory należy wyrównać przed podaniem produktu leczniczego Lorista H (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Zaburzenia równowagi elektrolitowej
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ze współistniejącą cukrzycą lub bez cukrzycy, często występują zaburzenia równowagi elektrolitowej, które wymagają wyrównania. Dlatego też stężenie potasu jak również wartości klirensu kreatyniny w osoczu należy ściśle kontrolować; szczególnie uważnie należy obserwować pacjentów z niewydolnością serca oraz klirensem kreatyniny od 30 do 50 ml/min.
Jednoczesne stosowanie losartanu i hydrochlorotiazydu i leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, zamienników soli zawierających potas lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększyć stężenie potasu w surowicy krwi (np. produktów zawierających trimetoprim) nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby
W oparciu o dane farmakokinetyczne wykazujące znaczne zwiększenie stężenia losartanu w osoczu u pacjentów z marskością wątroby, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Lorista H u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie. Brak doświadczeń terapeutycznych w leczeniu losartanem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego też, produkt leczniczy Lorista H jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

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

Przeszczep nerki
Brak doświadczeń u pacjentów po niedawno przebytym przeszczepie nerki.

Pierwotny hiperaldosteronizm
Pacjenci z pierwotnym aldosteronizmem przeważnie nie będą reagować na leki przeciwnadciśnieniowe, działające przez hamowanie aktywności układu renina-angiotensyna. Zatem nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Lorista H w tej grupie pacjentów.

Choroba niedokrwienna serca i choroba naczyniowo-mózgowa
Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i chorobą naczyń mózgowych może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu.

Niewydolność serca
U pacjentów z niewydolnością serca ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek lub bez, istnieje (tak jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna) ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i (często ciężkiej) niewydolności nerek.

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu

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

Rasa
Jak zaobserwowano w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, losartan i inni antagoniści receptora angiotensyny zdecydowanie mniej skutecznie zmniejszają ciśnienie krwi u osób rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania małej aktywności reninowej osocza w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Ciąża
Nie należy rozpoczynać leczenia AIIRAs w okresie ciąży. O ile kontynuacja leczenia AIIRAs nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku rozpoznania ciąży, należy natychmiast przerwać stosowanie AIIRAs i jeżeli jest to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)
Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).
Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.
U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

<u>Hydrochlorotiazyd</u>

Niedociśnienie i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej
Podobnie jak w przypadku stosowania wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, u niektórych pacjentów może wystąpić objawowe niedociśnienie. Pacjentów należy obserwować pod kątem wystąpienia klinicznych objawów zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej, np. zmniejszenie objętości krwi krążącej, hiponatremia, zasadowica z małym stężeniem chlorków we krwi, niedobór magnezu we krwi lub hipokaliemia, które mogą wystąpić przy współistniejącej biegunce lub wymiotach. U tych pacjentów należy przeprowadzać okresową kontrolę stężenia elektrolitów w surowicy krwi z zachowaniem odpowiednich przerw. U pacjentów z obrzękiem, podczas upalnej pogody może wystąpić niedobór sodu we krwi związany z rozcieńczeniem płynów.

Wpływ na metabolizm i układ dokrewny
Leczenie tiazydami może zmniejszyć tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych, w tym insuliny (patrz punkt 4.5). Podczas leczenia tiazydami może ujawnić się cukrzyca utajona.

Tiazydy mogą powodować zmniejszenie wydalania wapnia z moczem oraz mogą wywoływać występujące z przerwami, niewielkie zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Znaczna hiperkalcemia może być objawem ukrytej nadczynności przytarczyc. Przed przeprowadzaniem badań czynności przytarczyc, należy zaprzestać stosowania leków tiazydowych.

Zwiększenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów może być związane ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych.

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

Zaburzenia czynności wątroby
Leki z grupy tiazydów należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, ponieważ mogą powodować wewnątrzwątrobowy zastój żółci oraz z uwagi na możliwość spowodowania śpiączki wątrobowej na skutek niewielkich zmian równowagi wodno-elektrolitowej.
Produkt leczniczy Lorista H jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

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

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).

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 produkt leczniczy Lorista H i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

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 krótkowzrocznością i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oka, które zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia stosowania leku. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty widzenia. Leczenie w pierwszej kolejności polega na przerwaniu stosowania leku, tak szybko, jak to możliwe. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy rozważyć niezwłoczne podjęcie leczenia zachowawczego lub chirurgicznego. Do czynników ryzyka rozwoju ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania może należeć uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Produkt leczniczy Lorista H zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Losartan

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

Podobnie jak w przypadku innych leków, które blokują angiotensynę II lub efekty jej działania, jednoczesne przyjmowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, triamteren, amiloryd), suplementów potasu, zamienników soli zawierających potas lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększyć stężenie potasu w surowicy krwi (np. produktów zawierających trimetoprim) może powodować zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi. Nie zaleca się tego typu leczenia skojarzonego.

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

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

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

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

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

Sok grejpfrutowy zawiera składniki, które hamują enzymy CYP450 i mogą zmniejszać stężenie aktywnego metabolitu losartanu oraz jego działanie terapeutyczne. Należy unikać picia soku z grejpfruta podczas przyjmowania tabletek zawierających HCTZ i losartan.

Hydrochlorotiazyd

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

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

Leki przeciwcukrzycowe (doustne i insulina)
Leczenie tiazydami może wpływać na tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych. Metforminę należy stosować ostrożnie, z uwagi na ryzyko kwasicy mleczanowej powodowanej przez możliwą czynnościową niewydolność nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe
Efekt addycyjny.

Żywice jonowymienne: kolestyramina i kolestypol
Obecność żywic anionowymiennych utrudnia wchłanianie hydrochlorotiazydu. Pojedyncze dawki cholestyraminy lub kolestypolu wiążą hydrochlorotiazyd i zmniejszają jego wchłanianie w przewodzie pokarmowym do odpowiednio 85 i 43%.

Kortykosteroidy, ACTH
Nasilenie niedoboru elektrolitów, szczególnie niedoboru potasu we krwi (hipokaliemia).

Aminy presyjne (np. adrenalina)
Możliwa osłabiona reakcja na aminy presyjne, lecz niewystarczająca do wykluczenia ich stosowania.

Leki zwiotczające mięśnie szkieletowe, niedepolaryzujące (np. tubokuraryna)
Możliwe zwiększenie reakcji na leki zwiotczające mięśnie.

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

Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej (probenecyd, sulfinpirazon i allopurynol)
Może być konieczne dostosowanie dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem, ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne stosowanie z tiazydowymi lekami moczopędnymi może zwiększyć częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

Leki przeciwcholinergiczne (np. atropina, biperyden)
Zwiększenie dostępności biologicznej tiazydowych leków moczopędnych poprzez zmniejszenie motoryki przewodu pokarmowego oraz częstości opróżniania żołądka.

Leki cytotoksyczne (np. cyklofosfamid, metotreksat)
Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie przez nerki leków cytotoksycznych oraz nasilać ich działanie hamujące czynność szpiku.

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

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

Cyklosporyna
Jednoczesne stosowanie z cyklosporyną może zwiększyć ryzyko hiperurykemii oraz wystąpienia powikłań, takich jak dna moczanowa.

Glikozydy naparstnicy
Powodowany przez tiazydowe leki moczopędne niedobór potasu we krwi lub niedobór magnezu we krwi, może ułatwiać wystąpienie arytmii wywoływanych przez glikozydy naparstnicy.

Leki, na które wpływają zaburzenia równowagi potasu w surowicy krwi
Zalecane jest okresowe kontrolowanie stężenia potasu w surowicy krwi oraz badanie EKG, w przypadku stosowania losartanu/hydrochlorotiazydu z lekami, na które wpływają zaburzenia równowagi potasu w surowicy krwi (np. glikozydami naparstnicy i lekami przeciwarytmicznymi) oraz z następującymi lekami (w tym niektórymi lekami przeciwarytmicznymi) powodującymi arytmię typu *torsades de pointes* (wielokształtny częstoskurcz komorowy), przy występującym niedoborze potasu we krwi będącym czynnikiem predysponującym do wystąpienia zaburzeń typu *torsades de pointes*:
- leki przeciwarytmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid).
- leki przeciwarytmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutylid).
- niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol).
- inne (np. beprydyl, cyzapryd, difemanyl, erytromycyna *iv*, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, terfenadyna, winkamina *iv*.).

Sole wapnia
Tiazydowe leki moczopędne mogą powodować zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi z powodu jego zmniejszonego wydalania. W przypadku konieczności stosowania suplementów wapnia, należy kontrolować stężenie wapnia w surowicy krwi oraz odpowiednio dostosować dawki wapnia.

Interakcje w zakresie badań laboratoryjnych
Tiazydowe leki moczopędne mogą wpływać na wyniki badań czynności przytarczyc, ze względu na ich wpływ na metabolizm wapnia (patrz punkt 4.4).

Karbamazepina
Ryzyko objawowej hiponatremii. Konieczna jest kliniczna i biologiczna kontrola.

Środki kontrastujące zawierające jod
W przypadku odwodnienia spowodowanego stosowaniem leków moczopędnych, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiej niewydolności nerek, zwłaszcza w przypadku dużych dawek środków zawierających jod. Przed podaniem związku zawierającego jod, pacjenta należy nawodnić.

Amfoterycyna B (pozajelitowo), kortykosteroidy, ACTH, leki przeczyszczające pobudzające perystaltykę jelit lub glicyryzyna (występująca w lukrecji)
Hydrochlorotiazyd może nasilać zaburzenia elektrolitowe, zwłaszcza niedobór potasu we krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Antagoniści receptora angiotensyny II (ang. AIIRAs)

Stosowanie AIIRAs nie jest zalecane podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3. i 4.4).

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka działania teratogennego po narażeniu na działanie inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, jednakże nie można

wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka w odniesieniu do antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRAs), podobne ryzyko może być związane z tą grupą leków. Z wyjątkiem sytuacji, w których kontynuacja leczenia AIIRAs jest uznana za niezbędną, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić terapię na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie produktem leczniczym Lorista H należy niezwłocznie przerwać i jeżeli to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.
Narażenie na produkt leczniczy Lorista H podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży jest znane jako czynnik uszkadzający płód ludzki (zaburzenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) oraz toksyczny dla noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).
W przypadku narażenia na produkt leczniczy Lorista H począwszy od drugiego trymestru ciąży, zalecane jest przeprowadzenie kontrolnego badania ultrasonograficznego czynności nerek i czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały produkt leczniczy Lorista H, należy uważnie obserwować, czy nie występuje u nich niedociśnienie tętnicze (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd
Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazydu w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Badania na zwierzętach nie są wystarczające.
Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. W oparciu o farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazydu, stosowanie go w drugim i trzecim trymestrze może niekorzystnie wpływać na perfuzję płodowo-łożyskową oraz może powodować takie działania u płodu i noworodka, jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.
Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w obrzęku ciążowym, nadciśnieniu ciążowym lub stanie przedrzucawkowym ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza i hipoperfuzję łożyska, przy braku korzystnego wpływu na przebieg choroby.
Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadkich sytuacji, gdy nie można zastosować żadnego innego leku.

Karmienie piersią
Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRAs):
Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Lorista H podczas karmienia piersią. Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Zatem nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Lorista H w tym okresie. Wskazana jest zmiana leczenia na alternatywne o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków lub wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Lorista H na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednakże podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania 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 wymieniono poniżej według klasyfikacji układowo - narządowej oraz częstości występowania zgodnie z następującym schematem:
Bardzo często: ≥1/10
Często: ≥1/100, <1/10
Niezbyt często: ≥1/1 000, ≤1/100
Rzadko: ≥1/10 000, ≤1/1 000
Bardzo rzadko: ≤1/10 000
Nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

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

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

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

Klasyfikacja układów i narządów	**Działanie niepożądane**	**Częstość**
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zapalenie wątroby	rzadko
Badania diagnostyczne	hiperkaliemia, zwiększenie aktywności ALT	rzadko

Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu jednej z substancji czynnych i mogące być potencjalnymi działaniami niepożądanymi po zastosowaniu skojarzenia losartanu potasowego i hydrochlorotiazydu są następujące:

<u>Losartan</u>

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

Klasyfikacja układów i narządów	**Działanie niepożądane**	**Częstość**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość, plamica Schönleina-Henocha, wylewy krwawe, hemoliza	niezbyt często
	małopłytkowość	nieznana
Zaburzenia serca	niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, ból za mostkiem, dławica piersiowa, blok AV stopnia II, incydenty naczyniowo-mózgowe, zawał mięśnia sercowego, kołatanie serca, arytmie (migotanie przedsionków, bradykardia zatokowa, tachykardia, tachykardia komorowa, migotanie komór)	niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szum w uszach	niezbyt często
Zaburzenia oka	niewyraźne widzenie, pieczenie i(lub) kłucie w oku, zapalenie spojówek, zmniejszenie ostrości widzenia	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, nudności, biegunka, niestrawność	często

	zaparcia, ból zębów, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, nieżyt żołądka, wymioty, brak możliwości wydalania kału	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 obejmujący 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, w tym inhibitorów ACE	rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	jadłowstręt, dna moczanowa	niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	kurcze mięśni, ból pleców, ból nóg, ból mięśni	często
	ból ramion, obrzęk stawów, ból kolan, ból mięśniowo-szkieletowy, ból barku, sztywność, ból stawów, zapalenie stawów, ból biodra, fibromialgia, osłabienie siły mięśniowej	niezbyt często
	rabdomioliza	nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy	często
	nerwowość, parestezja, neuropatia obwodowa, drżenie, migrena, omdlenie	niezbyt często
	zaburzenia smaku	nieznana
Zaburzenia psychiczne	bezsenność	często
	niepokój, zaburzenia lękowe, zespół lęku napadowego, splątanie, depresja, niezwykłe sny, zaburzenia snu, senność, zaburzenia pamięci	niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek	często

	oddawanie moczu w nocy, częste oddawanie moczu, zakażenie dróg moczowych	niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	obniżenie libido, 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
	dolegliwości ze strony gardła, zapalenie gardła, zapalenie krtani, duszność, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa, zapalenie błony śluzowej nosa, przekrwienie dróg oddechowych	niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie, zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, uderzenia gorąca z zaczerwienieniem zwłaszcza twarzy, uczulenie na światło, świąd, wysypka, pokrzywka, nadmierna potliwość	niezbyt często
Zaburzenia naczyń	zapalenie naczyń	niezbyt często
	niedociśnienie ortostatyczne zależne od dawki	nieznana
Badania diagnostyczne	hiperkaliemia, niewielkie zmniejszenie hematokrytu i stężenia hemoglobiny, hipoglikemia	często
	niewielkie zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi	niezbyt często
	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny	bardzo rzadko
	hiponatremia	nieznana

Hydrochlorotiazyd

Klasyfikacja układów i narządów	**Działanie niepożądane**	**Częstość**
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)[1]	częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, plamica, małopłytkowość	niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcja anafilaktyczna	rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	jadłowstręt, hiperglikemia, hiperurykemia, hipokaliemia, hiponatremia	niezbyt często

Zaburzenia psychiczne	bezsenność	niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy (Cephalalgia)	często
Zaburzenia oka	przemijające niewyraźne widzenie, widzenie na żółto	niezbyt często
	nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność, ostra jaskra zamkniętego kąta	częstość nieznana
Zaburzenia naczyń	martwicze zapalenie naczyń (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry)	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zaburzenia oddechowe, w tym zapalenie płuc oraz obrzęk płuc	niezbyt często
	zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)	bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	zapalenie ślinianki, skurcze, podrażnienie żołądka, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia	niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	żółtaczka (cholestaza wewnątrzwątrobowa), zapalenie trzustki	niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	uczulenie na światło, pokrzywka, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	niezbyt często
	skórna postać tocznia rumieniowatego	nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	kurcze mięśni	niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	cukromocz, śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, zawroty głowy	niezbyt często

[1]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 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 specyficznych danych dotyczących leczenia przedawkowania produktu leczniczego Lorista H. Leczenie ma charakter objawowy i podtrzymujący. Należy odstawić produkt leczniczy Lorista H i starannie obserwować pacjenta. Sugerowane środki zaradcze obejmują wywołanie wymiotów, jeśli przedawkowanie nastąpiło niedawno oraz korektę odwodnienia, zaburzeń równowagi elektrolitowej, leczenie śpiączki wątrobowej i niedociśnienia przy pomocy ustalonych metod postępowania.

Losartan
Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania u ludzi. Najbardziej prawdopodobnymi objawami przedawkowania są obniżenie ciśnienia krwi i tachykardia; z powodu pobudzenia układu przywspółczulnego (nerwu błędnego) może wystąpić bradykardia. W razie wystąpienia objawowego niedociśnienia należy zastosować leczenie podtrzymujące.
Losartanu ani jego aktywnego metabolitu nie można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy.

Hydrochlorotiazyd
Najczęściej występują objawy wywołane utratą elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia, hiponatremia) oraz odwodnieniem, spowodowanym nadmiernym działaniem moczopędnym. Jeśli jednocześnie podawane są preparaty naparstnicy, hipokaliemia może nasilać niemiarowość serca.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści receptora angiotensyny II oraz leki moczopędne;
Kod ATC: C09DA01

Losartan-Hydrochlorotiazyd
Wykazano, że substancje czynne produktu leczniczego Lorista H działają addycyjnie i zmniejszają ciśnienie tętnicze krwi w większym stopniu niż każda z tych substancji osobno. Uważa się, że takie działanie jest wynikiem uzupełniającego się działania obu substancji. Ponadto w wyniku działania moczopędnego, hydrochlorotiazyd zwiększa aktywność reninową osocza, zwiększa wydzielanie aldosteronu, zmniejsza stężenie potasu w surowicy oraz 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 urykozuryczne, natomiast hydrochlorotiazyd powoduje umiarkowane zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy. Leczenie skojarzone przy użyciu losartanu i hydrochlorotiazydu zmniejsza hiperurykemię spowodowaną przez lek moczopędny.

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

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

Losartan

Losartan jest syntetycznym, stosowanym doustnie antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT1). Angiotensyna II, substancja o silnym działaniu zwężającym naczynia krwionośne, jest głównym aktywnym hormonem układu renina-angiotensyna oraz ważnym czynnikiem biorącym udział w patofizjologii nadciśnienia tętniczego. Angiotensyna II wiąże się z receptorem AT1 występującym w wielu tkankach (np. mięśniach gładkich naczyń, nadnerczach, nerkach i sercu) i wywołuje szereg istotnych działań biologicznych, w tym zwężanie naczyń i uwalnianie aldosteronu. Angiotensyna II pobudza także proliferację komórek mięśni gładkich.
Losartan selektywnie blokuje receptor AT1. Zarówno losartan, jak i jego farmakologicznie czynny metabolit, kwas karboksylowy (E-3174), blokują *in vitro* oraz *in vivo* wszystkie istotne fizjologicznie działania angiotensyny II, niezależnie od pochodzenia lub drogi jej syntezy.

Losartan nie pobudza ani nie blokuje receptorów innych hormonów lub kanałów jonowych, które są istotne w procesach regulacji czynności układu krążenia. Ponadto losartan nie hamuje aktywności ACE (kinaza II), enzymu, który powoduje rozkład bradykininy. Dzięki temu nie nasilają się działania niepożądane związane z aktywnością bradykininy.

Podczas podawania losartanu usunięcie ujemnego sprzężenia zwrotnego między angiotensyną II i wydzielaniem reniny, powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza (ang. plasma-renin activity - 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 aktywny niż losartan, przy porównaniu takiej samej masy obu substancji.

W badaniu zaprojektowanym w celu określenia częstości występowania kaszlu u pacjentów leczonych losartanem w porównaniu do pacjentów leczonych inhibitorami ACE, częstość występowania kaszlu zgłaszanego przez pacjentów leczonych losartanem lub hydrochlorotiazydem była podobna i była znacząco mniejsza, niż w grupie pacjentów leczonych inhibitorem ACE. Ponadto w ogólnej analizie 16 badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą, z udziałem 4131 pacjentów, częstość spontanicznego zgłaszania kaszlu w grupie pacjentów leczonych losartanem była podobna (3,1%), jak w grupie pacjentów leczonych placebo (2,6%) lub w grupie przyjmującej hydrochlorotiazyd (4,1%), podczas gdy w grupie pacjentów leczonych inhibitorem ACE wynosiła 8,8%.

U pacjentów z nadciśnieniem i białkomoczem bez współistniejącej cukrzycy, podawanie losartanu potasowego powodowało istotne zmniejszenie białkomoczu, wydalania frakcji IgG globulin i albumin w moczu. Losartan utrzymuje wskaźnik przesączania kłębuszkowego i zmniejsza frakcję filtracyjną. Na ogół losartan powoduje zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy (zwykle <0,4 mg/dl), które utrzymuje się podczas długotrwałego stosowania.

Losartan nie wpływa na odruchy autonomiczne i stężenie noradrenaliny w osoczu krwi.

U pacjentów z niewydolnością lewej komory serca losartan podawany w dawce 25 mg lub 50 mg powodował korzystne działania hemodynamiczne i neurohormonalne, charakteryzujące się zwiększeniem wskaźnika sercowego, zmniejszeniem ciśnienia zaklinowania tętnicy płucnej, zmniejszeniem układowego oporu naczyniowego, średniego ciśnienia tętniczego krwi i częstości akcji serca oraz zmniejszeniem stężenia aldosteronu i noradrenaliny we krwi.
U pacjentów z niewydolnością serca wystąpienie niedociśnienia zależy od dawki leku.

Badania dotyczące nadciśnienia tętniczego

W kontrolowanych badaniach klinicznych podanie losartanu raz na dobę pacjentom z łagodnym lub umiarkowanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym powodowało statystycznie znamienne zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi. Porównanie ciśnienia tętniczego mierzonego 24 godziny po podaniu leku z ciśnieniem mierzonym od 5 do 6 godzin po jego przyjęciu wykazało, że zmniejszenie ciśnienia tętniczego utrzymuje się przez 24 godziny; naturalny rytm dobowy był zachowany. Zmniejszenie ciśnienia krwi pod koniec przerwy między dawkami stanowiło około 70 do 80% zmniejszenia ciśnienia stwierdzanego po 5 do 6 godzinach od przyjęcia dawki.

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

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

Badanie LIFE
Badanie o nazwie LIFE (ang. Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) było badaniem z randomizacją, z zastosowaniem potrójnie ślepej próby z aktywną kontrolą, w którym uczestniczyło 9193 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 55 do 80 lat i potwierdzonym w EKG przerostem lewej komory serca. Pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej raz na dobę losartan w dawce 50 mg lub do grupy stosującej raz na dobę atenolol w dawce 50 mg. Jeśli nie uzyskano docelowej wartości ciśnienia krwi (<140/90 mmHg), najpierw dodawano hydrochlorotiazyd (12,5 mg), a następnie, w razie potrzeby, zwiększano dawkę losartanu lub atenololu do 100 mg raz na dobę. W razie konieczności, aby osiągnąć docelowe ciśnienie krwi, do schematu leczenia dodawano inne leki przeciwnadciśnieniowe, z wyjątkiem inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II czy leków beta-adrenolitycznych.

Średni okres obserwacji wynosił 4,8 roku.

Pierwszorzędowy punk końcowy był złożony i obejmował zachorowalność i śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych, oceniane jako zmniejszenie łącznej częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru mózgu i zawału mięśnia sercowego. Ciśnienie tętnicze 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 częstość występowania udaru mózgu. Leczenie losartanem zmniejszało ryzyko udaru mózgu o 25% w porównaniu z atenololem (p=0,001, 95% przedział ufności 0,63-0,89). Częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawału mięśnia sercowego w leczonych grupach nie różniły się znacząco.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)
Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nefropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.
Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.
Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

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

Hydrochlorotiazyd
Hydrochlorotiazyd jest tiazydowym lekiem moczopędnym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego tiazydowych leków moczopędnych nie jest całkowicie poznany. Tiazydy wpływają na mechanizm wchłaniania zwrotnego elektrolitów w kanalikach nerkowych bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków, w przybliżeniu w równych ilościach. Moczopędne działanie hydrochlorotiazydu 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 stanowi ogniwo pośredniczące układu renina-aldosteron, toteż jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II wpływa na odwrócenie utraty potasu związanej z moczopędnym działaniem diuretyków tiazydowych.

Po podaniu doustnym działanie moczopędne leku rozpoczyna się w ciągu 2 godzin, działanie maksymalne występuje po około 4 godzinach i trwa od 6 do 12 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe leku 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 ≥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 po pierwszym przejściu przez wątrobę tworzy aktywny metabolit - kwas karboksylowy oraz inne, nieaktywne metabolity. Ogólnoustrojowa biodostępność losartanu podawanego w tabletkach wynosi około 33%. Średnie stężenia maksymalne losartanu i jego czynnego metabolitu występują odpowiednio po 1 godzinie i po 3 do 4 godzin. Nie występowały istotne klinicznie działania w zakresie profilu stężenia losartanu w osoczu, gdy podawany był ze standardowym posiłkiem.

Dystrybucja

Losartan
Zarówno losartan, jak i jego czynny metabolit są w ≥99% związane z białkami osocza, głównie z albuminami. Całkowita objętość dystrybucji losartanu wynosi 34 litry. Badania na szczurach wykazały, że losartan przejawia jedynie nieznaczną, jeśli w ogóle, zdolność do przenikania bariery krew-mózg.

Hydrochlorotiazyd
Hydrochlorotiazyd przenika przez barierę łożyskową, ale nie przenika przez barierę krew-mózg oraz jest wydzielany z mlekiem.

Biotransformacja

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

Oprócz aktywnego metabolitu powstają metabolity nieaktywne, w tym dwa główne, powstające w wyniku hydroksylacji bocznego łańcucha butylowego oraz jeden o mniejszym znaczeniu, N-2 tetrazologlukuronid.

Wydalanie

Losartan
Klirensy osoczowe losartanu i jego aktywnego metabolitu wynoszą odpowiednio około 600 ml/min i 50 ml/min. Klirensy nerkowe losartanu i jego aktywnego 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 aktywnego metabolitu. Farmakokinetyka losartanu i jego aktywnego metabolitu ma przebieg liniowy w zakresie dawki aż do 200 mg losartanu potasowego podawanego doustnie.

Po podaniu doustnym stężenia losartanu i jego aktywnego metabolitu w osoczu zmniejszają się wielowykładniczo, a ich końcowe okresy półtrwania wynoszą odpowiednio około 2 godziny i 6-9 godzin. Podczas podawania raz na dobę dawki do 100 mg nie stwierdza się istotnej kumulacji w osoczu ani losartanu, ani jego aktywnego metabolitu.

Losartan i jego metabolity są wydalane z żółcią jak również z moczem. Po doustnym podaniu losartanu znakowanego węglem ^{14}C, około 35% aktywności promieniotwórczej wykrywa się w moczu, natomiast 58% w kale.

Hydrochlorotiazyd
Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany, lecz szybko wydalany przez nerki. Monitorując jego stężenie 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 aktywnego metabolitu oraz wchłanianie hydrochlorotiazydu u osób w podeszłym wieku z nadciśnieniem nie różnią się w sposób istotny od odpowiednich parametrów u młodszych osób z nadciśnieniem.

Losartan
Po podaniu doustnym losartanu pacjentom z łagodną do umiarkowanej poalkoholową marskością wątroby, stężenia losartanu i jego aktywnego 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.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne pochodzące z ogólnych badań farmakologicznych oraz badań genotoksyczności nie wykazały szczególnego ryzyka dla ludzi. Potencjał toksyczności skojarzenia losartan/hydrochlorotiazyd oceniano w badaniach toksyczności przewlekłej przez okres do sześciu miesięcy u szczurów i psów po podaniu doustnym a zmiany obserwowane w tych badaniach dotyczących tego skojarzenia były głównie wywoływane przez losartan. Podawanie skojarzenia losartan/hydrochlorotiazyd powodowało zmniejszenie wartości parametrów dotyczących krwinek czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu), zwiększenie stężenia azotu mocznikowego w surowicy krwi oraz sporadycznie zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, zmniejszenie masy serca (bez zmian histologicznych) i zmiany w przewodzie pokarmowym (uszkodzenie błony śluzowej, owrzodzenie, nadżerki, krwawienia). Nie było dowodów teratogennego działania u szczurów lub królików leczonych skojarzeniem losartan/hydrochlorotiazyd. Toksyczność płodowa u szczurów wykazana przez nieznaczne zwiększenie nadliczbowych żeber w pokoleniu F_1 obserwowana była gdy samice leczone były przed zajściem w ciążę. Tak jak obserwowano w badaniach dotyczących stosowania tylko losartanu działania niepożądane dotyczące płodu i nowonarodzonych osobników w tym toksyczność nerkowa oraz śmierć płodowa wystąpiły, gdy ciężarna samica szczura leczona była skojarzeniem losartan/hydrochlorotiazyd w późnym okresie ciąży i (lub) laktacji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Skrobia żelowana, kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:
Hypromeloza
Makrogol 4000
Żółcień chinolinowa (E 104)
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

5 lat

Pojemnik HDPE:
Po pierwszym otwarciu pojemnika produkt leczniczy należy zużyć w ciągu 100 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowania: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 lub 112 tabletek powlekanych

Polietylenowy pojemnik (HDPE, biały) z zamknięciem polipropylenowym (PP, biały) umożliwiającym stwierdzenie próby jego otwarcia: 100 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 11795

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.08.2005 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:. 04.12.2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.09.2023