CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lorista HL, 100 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg losartanu potasowego (*losartanum kalicum*), co odpowiada 91,52 mg losartanu oraz 12,5 mg hydrochlorotiazydu (*hydrochlorothiazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 83,98 mg laktozy/tabletka

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Białe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane. Wymiary tabletki: 13 mm x 8 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Lorista HL wskazany jest w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii losartanem lub hydrochlorotiazydem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Skojarzenie losartanu z hydrochlorotiazydem dostępne jest w trzech dawkach: Lorista H, 50 mg + 12,5 mg, Lorista HL, 100 mg + 12,5 mg oraz Lorista HD, 100 mg + 25 mg.

Dawkowanie

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

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

W razie istnienia wskazań klinicznych u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na leczenie skojarzone ustalonymi dawkami.

Zwykle dawką podtrzymującą produktu złożonego zawierającego losartan i hydrochlorotiazyd jest jedna tabletka 50 mg +12,5 mg leku Lorista H (losartan 50 mg + HCTZ 12,5 mg) raz na dobę. U pacjentów, u których nie uzyskano dostatecznej odpowiedzi na leczenie produktem Lorista H, 50 mg +12,5 mg, dawkę można zwiększyć do jednej tabletki 100 mg +25 mg leku Lorista HD (losartan

100 mg +HCTZ 25 mg) raz na dobę. Dawką maksymalną jest jedna tabletka 100 mg +25 mg leku Lorista HD raz na dobę.
Zazwyczaj działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu trzech do czterech tygodni od rozpoczęcia leczenia.

Produkt leczniczy Lorista HL, 100 mg + 12,5 mg (losartan 100 mg + HCTZ 12,5 mg) jest przeznaczony dla tych pacjentów, którym zwiększono dawkę do 100 mg losartanu i którzy wymagają dodatkowej kontroli ciśnienia tętniczego krwi.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów poddawanych hemodializoterapii
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 hemodializoterapii. Stosowanie produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest przeciwwskazane (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej
Przed zastosowaniem produktu leczniczego Lorista HL należy wyrównać niedobór płynów i (lub) sodu.

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

Stosowanie u pacjentów w wieku podeszłym
Zazwyczaj nie ma konieczności modyfikacji dawki u osób w podeszłym wieku.

Stosowanie u dzieci i młodzieży (< 18 lat)
Brak doświadczeń u dzieci i młodzieży. Dlatego losartanu/hydrochlorotiazydu nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania
Produkt leczniczy Lorista HL może być stosowany z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).
Tabletki należy połykać w całości popijając szklanką wody.
Produkt leczniczy Lorista HL można przyjmować z posiłkiem 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 obturacja 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 (klirens kreatyniny <30 ml/min).
- Bezmocz.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Lorista HL z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, 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
U pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej i (lub) z niedoborem sodu na skutek intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia ilości soli w diecie, biegunki lub wymiotów, może wystąpić objawowe niedociśnienie, szczególnie po podaniu pierwszej dawki. Takie niedobory należy wyrównać przed podaniem produktu leczniczego Lorista HL (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/hydrochlorotiazydu i leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów, 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 HL 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 HL 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 pacjenci z ciężką niewydolnością serca lub wcześniej istniejącymi 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. Zaburzenia 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.

Stan po przeszczepieniu nerki
Brak doświadczeń u pacjentów po niedawno przebytym przeszczepieniu nerki.

Pierwotny hiperaldosteronizm
Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe, działające przez hamowanie aktywności układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Lorista HL w tej grupie pacjentów.

Choroba niedokrwienna serca i choroba naczyniowa mózgu
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 nich, istnieje (tak jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna) ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i (często ciężkich) zaburzeń czynności nerek.

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

Rasa
Podobnie jak w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, losartan i inne leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny zdecydowanie mniej skutecznie zmniejszają ciśnienie krwi u osób rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania niskiej 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 leki te należy zmienić na inne leki 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)
Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) 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 zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej, jak zmniejszenie objętości krwi krążącej, hiponatremia, zasadowica hipochloremiczna, hipomagnezemia lub hipokaliemia, które mogą wystąpić przy współistniejącej biegunce lub wymiotach. U tych pacjentów należy odpowiednio często przeprowadzać kontrolę stężenia elektrolitów w surowicy krwi. U pacjentów z obrzękami, podczas upalnej pogody może wystąpić hiponatremia z rozcieńczenia.

Wpływ na metabolizm i układ wewnątrzwydzielniczy
Stosowanie tiazydów może powodować pogorszenie tolerancji 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 powodować przejściowy i niewielki wzrost stężenia wapnia w surowicy. Znaczna hiperkalcemia może być objawem utajonej nadczynności przytarczyc. Przed przeprowadzaniem badań czynności przytarczyc, należy zaprzestać stosowania leków tiazydowych.

Stosowanie moczopędnych leków tiazydowych może powodować wzrost stężenia cholesterolu i trójglicerydów.

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 nawet niewielkich zmian równowagi wodno-elektrolitowej.
Produkt leczniczy Lorista HL jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry
W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) [raka 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 HL 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 krótkowzroczność 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.

Inne
U pacjentów przyjmujących leki tiazydowe mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, zarówno w przypadku obecności jak i braku reakcji uczuleniowych lub astmy oskrzelowej w wywiadzie. U osób

stosujących tiazydy, zgłaszano przypadki zaostrzenia lub wystąpienia układowego tocznia rumieniowatego.

Produkt leczniczy Lorista HL 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 ustalone.

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 kuchennej zawierających potas lub innych produktów, które mogą zwiększyć stężenie potasu w surowicy krwi (np. produktów zawierających trimetoprim) może powodować zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi. Nie zaleca się leczenia skojarzonego tego typu.

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 zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym możliwość ciężkiej niewydolności nerek oraz zwiększać stężenie 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 ściśle kontrolowana po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, 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. To działanie niepożądane jest zazwyczaj 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, których głównym działaniem lub działaniem niepożądanym jest zmniejszenie ciśnienia krwi, mogą 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 wchodzić w interakcje z podanymi jednocześnie tiazydowymi lekami moczopędnymi:

Alkohol, barbiturany, leki narkotyczne lub przeciwdepresyjne
Może dojść do nasilenia 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 związanej z możliwością czynnościowej niewydolności nerek spowodowanej hydrochlorotiazydem.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe
Działanie addycyjne.

Żywice jonowymienne: kolestyramina i kolestypol
Obecność żywic anionowymiennych utrudnia wchłanianie hydrochlorotiazydu. Pojedyncze dawki kolestyraminy 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, jednakże nie w stopniu, który wykluczałby ich stosowanie.

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)
Ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi, może być konieczna modyfikacja dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpyrazonu. 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 występujące przy jednoczesnym stosowaniu hydrochlorotiazydu i metyldopy.

Cyklosporyna
Jednoczesne stosowanie z cyklosporyną może zwiększyć ryzyko hiperurykemii oraz wystąpienia dny moczanowej.

Glikozydy naparstnicy
Powodowany przez tiazydowe leki moczopędne niedobór potasu lub magnezu we krwi, może sprzyjać wystąpieniu 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, gdyż hipokalemia jest czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu tego typu częstoskurczu:
- 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, amisulpiryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol),
- inne (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna *iv.*, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, terfenadyna, winkamina *iv.*).

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

Interakcje w zakresie badań diagnostycznych
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 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)

Nie zaleca się stosowania AIIRAs 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. Pomimo braku 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 leki te należy zmienić na inne leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie AIIRAs należy niezwłocznie przerwać i jeżeli to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że narażenie na AIIRAs podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży jest czynnikiem uszkadzającym płód ludzki (zaburzenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz toksyczny dla noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

W przypadku narażenia na AIIRAs począwszy od drugiego trymestru ciąży, zalecane jest przeprowadzenie kontrolnego badania ultrasonograficznego nerek i czaszki.
Noworodki, których matki przyjmowały AIIRAs, 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 u płodu i noworodka żółtaczkę, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.
Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w obrzękach ciążowych, 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 ciężarnych, z wyjątkiem rzadkich sytuacji, gdy nie można zastosować żadnego innego leku.

Karmienie piersią

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Lorista HL na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednakże, podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn, należy pamiętać o możliwości wystąpienia zawrotów głowy lub senności, 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 do <1/10
Niezbyt często: ≥1/1 000 do <1/100
Rzadko: ≥1/10 000 do <1/1 000
Bardzo rzadko: <1/10 000
Nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

W badaniach klinicznych dotyczących skojarzonego leczenia losartanem potasowym i hydrochlorotiazydem, nie stwierdzono występowania specyficznych 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 1% lub większego odsetka pacjentów leczonych losartanem i hydrochlorotiazydem.

Poza tymi działaniami, po wprowadzeniu 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 AlAT	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:

Losartan

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 Schoenleina-Henocha, wybroczyny, hemoliza	niezbyt często
	małopłytkowość	nieznana
Zaburzenia serca	niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, ból za mostkiem, dławica piersiowa, blok przedsionkowo-komorowy II stopnia, incydenty naczyniowo-mózgowe, zawał mięśnia sercowego, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca (migotanie przedsionków,	niezbyt często

	bradykardia zatokowa, tachykardia, tachykardia komorowa, migotanie komór)	
Zaburzenia ucha i błędnika	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szum uszny	niezbyt często
Zaburzenia oka	niewyraźne widzenie, pieczenie/kłucie w oku, zapalenie spojówek, zmniejszenie ostrości widzenia	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, nudności, biegunka, niestrawność	często
	zaparcie, ból zębów, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzdęcie z oddawaniem gazów, nieżyt żołądka, wymioty, brak możliwości wydalenia 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, w tym obrzęk krtani i głośni powodujący niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka; u niektórych z tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy zgłaszano w przeszłości w związku z podaniem innych leków, np. inhibitorów ACE.	rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	jadłowstręt, dna moczanowa	niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	kurcze mięśni, ból pleców, ból nóg, ból mięśni	często
	ból ramion, obrzęk stawów, ból kolana, ból mięśni i kości, ból barku, sztywność, ból stawów, zapalenie stawów, 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	zaburzenie czynności nerek, niewydolność nerek	często
	oddawanie moczu w nocy, częste oddawanie moczu, zakażenie dróg moczowych	niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zmniejszony popęd płciowy, zaburzenia erekcji/impotencja	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel, zakażenie górnych dróg oddechowych, przekrwienie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok, zaburzenia zatok	często
	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 stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy krwi	niezbyt często
	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny	bardzo rzadko
	hiponatremia	nieznana

Hydrochlorotiazyd

Klasyfikacja układów i narządów	**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	niezbyt często

	hemolityczna, leukopenia, plamica, małopłytkowość	
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	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	częstość 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 HL. Leczenie ma charakter objawowy i podtrzymujący. Należy odstawić produkt leczniczy Lorista HL i starannie obserwować pacjenta. Sugerowane środki zaradcze obejmują wywołanie wymiotów, jeśli przedawkowanie nastąpiło niedawno oraz odpowiednie nawodnienie, wyrównanie zaburzeń równowagi elektrolitowej, leczenie śpiączki wątrobowej i niedociśnienia ustalonymi metodami postępowania.

Losartan
Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. 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 zaburzenia rytmu serca.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Losartan-Hydrochlorotiazyd
Wykazano, że substancje czynne produktu leczniczego Lorista HL 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 niewielkie zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy. Leczenie skojarzone losartanem i hydrochlorotiazydem zmniejsza hiperurykemię spowodowaną przez lek moczopędny.

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego Lorista HL utrzymuje się przez 24 godziny. W badaniach klinicznych trwających co najmniej rok, działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymywało się podczas długotrwałej terapii. Pomimo znacznego zmniejszenia ciśnienia krwi, podawanie produktu leczniczego Lorista HL 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 HL skutecznie zmniejsza ciśnienie tętnicze 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 AT_1). 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 AT_1 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 AT_1. 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 (kininaza II), enzymu, który powoduje rozkład bradykininy. Dzięki temu nie nasilają się działania niepożądane związane z aktywnością bradykininy.

Podczas podawania losartanu zahamowanie 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, 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 AT_1, niż do receptora AT_2. 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 łącznej 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 nie wpływa na wskaźnik przesączania kłębuszkowego i zmniejsza frakcję filtracyjną. Losartan zazwyczaj powoduje zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy (zwykle <0,4 mg/dl), które utrzymuje się podczas długotrwałego stosowania.

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

U pacjentów z niewydolnością lewokomorową 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 tętniczego krwi pod koniec przerwy między dawkami stanowiło około 70 do 80% działania stwierdzanego po 5 do 6 godzinach od przyjęcia dawki.

Odstawienie losartanu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 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 tętniczym.

Badanie LIFE
Badanie o akronimie 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), w pierwszej kolejności 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 wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (p=0,021, 95% przedział ufności 0,77-0,98) w porównaniu z atenololem. Było to głównie wynikiem zmniejszenia częstości występowania udaru mózgu. Leczenie losartanem zmniejszało ryzyko udaru mózgu o 25% w porównaniu z atenololem (p=0,001, 95% przedział ufności 0,63-0,89).
Częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawału mięśnia sercowego w leczonych grupach nie różniły się znacząco.

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, w wyniku czego dochodzi 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 zmniejsza utratę potasu związaną 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 zmiany w 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.

Metabolizm

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 znikome 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
Klirens osoczowy losartanu i jego aktywnego metabolitu wynosi odpowiednio około 600 ml/min i 50 ml/min. Klirens nerkowy losartanu i jego aktywnego metabolitu wynosi 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. W badaniach, w których oznaczano 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 wartości u młodszych osób z nadciśnieniem tętniczym.

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. Zmiany obserwowane w tych badaniach były głownie wywoływane przez losartan. Podawanie skojarzenia losartan/hydrochlorotiazyd powodowało zmniejszenie wartości parametrów 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 u płodów szczurzych polegająca na nieznacznym zwiększeniu nadliczbowych żeber w pokoleniu F_1 obserwowana była, gdy samice otrzymywały lek przed ciążą oraz przez cały okres ciąży. Tak jak obserwowano w badaniach dotyczących stosowania tylko losartanu działania niepożądane dotyczące płodu i nowonarodzonych osobników w tym toksyczność nerkowa oraz śmierć płodowa wystąpiły, gdy ciężarna samica szczura leczona była połączeniem losartan/hydrochlorotiazyd w późnym okresie ciąży i (lub) laktacji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

Otoczka tabletki:
Hypromeloza
Makrogol 4000

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 (Aluminium/PVC/PVDC): 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 lub 112 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.
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.

Wszystkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny 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 17486

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.11.2010 r.
Data przedłużenia pozwolenia: 15.05.2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.09.2023