

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Loreblok HCT, 50 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg losartanu potasowego i 12,5 mg hydrochlorotiazylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 56,90 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Jasnożółte, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane z rowkiem dzielącym po obu stronach. Wymiary ok. 6,1 x 11,4 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Loreblok HCT wskazany jest w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii losartanem lub hydrochlorotiazylu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nadciśnienie tętnicze

Losartanu z hydrochlorotiazylu (HCTZ) nie należy stosować jako leczenia początkowego, lecz u pacjentów, których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii losartanem potasowym lub hydrochlorotiazylu.

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

W uzasadnionych klinicznie przypadkach można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na podawanie produktu złożonego, u pacjentów, których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane.

Zazwyczaj stosowana dawka podtrzymująca to jedna tabletki produktu leczniczego Loreblok HCT o mocy 50 mg + 12,5 mg (50 mg losartanu i 12,5 mg HCTZ 12,5) raz na dobę. W przypadku pacjentów, u których nie uzyskano pożądanej reakcji po zastosowaniu takiej dawki, dawkę można zwiększyć do 100 mg losartanu i 25 mg hydrochlorotiazylu raz na dobę. Dawką maksymalną jest

100 mg losartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu raz na dobę. Na ogół działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu trzech do czterech tygodni od rozpoczęcia leczenia.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i pacjenci poddawani hemodializoterapii

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

Pacjenci ze zmniejszoną objętością krwi krążącej

Przed zastosowaniem produktu Loreblok HCT należy skorygować zmniejszoną objętość krwi krążącej i (lub) zmniejszone stężenie sodu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież (< 18 lat)

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

Sposób podawania

Loreblok HCT można stosować jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Tabletki Loreblok HCT należy połykać popijając szklanką wody.

Loreblok HCT można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Oporna na leczenie hipokaliemia lub hiperkalcemia.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby; zastój żółci oraz niedrożność dróg żółciowych.
- Oporna na leczenie hiponatremia.
- Objawowa hiperurykemia/ dna moczanowa.
- 2. i 3. trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (tj. klirens kreatyniny <30 ml/min).
- Bezmocz.

Jednoczesne stosowanie z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR<60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Losartan

Obrzęk naczynioruchowy

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

Niedociśnienie i zmniejszenie objętości krwi krążącej

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

Zaburzenia elektrolitowe

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ze współistniejącą cukrzycą lub bez cukrzycy, często występują zaburzenia równowagi elektrolitowej, które wymagają wyrównania. Dlatego też należy ściśle kontrolować stężenie potasu w osoczu, jak również wartości klirensu kreatyniny; szczególnie ściśle obserwować należy pacjentów z niewydolnością serca oraz klirensem kreatyniny od 30 do 50 ml/ min.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Loreblok HCT i leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu oraz substytutów soli zawierających potas (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

W następstwie zahamowania aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron obserwowano zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek (szczególnie u pacjentów, u których czynność nerek zależy od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, takich jak osoby z ciężką niewydolnością serca lub wcześniej występującymi zaburzeniami czynności nerek).

Podobnie jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, obserwowano również zwiększenie stężenia mocznika w krwi oraz kreatyniny w surowicy krwi u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy doprowadzającej krew do jedynej czynnej nerki; te zmiany czynności nerek mogą ustępować po odstawieniu leku. Losartan należy stosować ostrożnie u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy doprowadzającej krew do jedynej czynnej nerki.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). Dlatego nie zaleca się podwójnej blokady 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, należy je prowadzić wyłącznie pod nadzorem specjalisty i ściśle monitorować czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie tętnicze.

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

Przeszczepienie nerki

Brak doświadczeń u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepieniu nerki.

Pierwotny hiperaldosteronizm

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

Choroba niedokrwienna serca i choroby naczyniowo-mózgowe

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i chorobą naczyń mózgowych może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu.

Niewydolność serca

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

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, 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 aorty lub zastawki dwudzielnej albo z kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu.

Różnice etniczne

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

Ciąża

Nie należy rozpoczynać stosowania produktu leczniczego Loreblok HCT podczas ciąży. U pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na stosowanie alternatywnych leków przeciwnadciśnieniowych, dla których ustalony jest profil bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży, chyba że dalsze leczenie losartanem/HTCZ uważane jest za niezbędne. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Loreblok HCT oraz, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Hydrochlorotiazyd

Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazylu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (, ang. *Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazylu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić produkt leczniczy Loreblok HCT i zastosować odpowiednie leczenie.

Hydrochlorotiazylu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazylu wystąpił ARDS.

Niedociśnienie i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków przeciwnadciśnieniowych, u niektórych pacjentów może wystąpić objawowe niedociśnienie. Pacjentów należy obserwować, aby ocenić, czy nie wystąpiły objawy kliniczne zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej, takich jak zmniejszenie objętości krwi krążącej, hiponatremia, zasadowica hipochloremiczna, hipomagnezemia lub hipokaliemia, które mogą wystąpić w przypadku współistniejącej biegunki lub wymiotów. U tych pacjentów należy okresowo kontrolować stężenie elektrolitów w surowicy krwi. U pacjentów z obrzękiem, w przypadku upalnej pogody może wystąpić hiponatremia związana z rozcieńczeniem płynów.

Wpływ na metabolizm i układ wydalania wewnętrzny

Podawanie tiazydów może zaburzać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawkowania leków przeciwcukrzycowych, w tym insuliny (patrz punkt 4.5). Podczas leczenia lekami z grupy tiazydów może ujawnić się cukrzyca utajona.

Leki z grupy tiazydów mogą powodować zmniejszenie wydalania wapnia z moczem oraz mogą wywoływać okresowe, nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Znaczna hiperkalcemia może być dowodem występowania bezobjawowej nadczynności przytarczyc. Przed przeprowadzaniem badań czynności przytarczyc należy zaprzestać stosowania leków z grupy tiazydów.

Podawanie tiazydowych leków moczopędnych może powodować zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów w osoczu.

U niektórych pacjentów podawanie tiazydów może spowodować hiperurykemię i (lub) dnę moczaniową. Ponieważ losartan powoduje zmniejszenie stężenia kwasu moczowego we krwi, zastosowany w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem zmniejsza wywołaną nim hiperurykemię.

Zaburzenia czynności wątroby

Leki z grupy tiazydów należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, ponieważ mogą powodować wewnątrzwątrobowy zastój żółci, a nawet niewielkie zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej mogą sprzyjać wystąpieniu śpiączki wątrobowej. Stosowanie produktu leczniczego Loreblok HCT 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 narażenia 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).

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 ostry początek zmniejszenia ostrości wzroku lub ból oka, i zwykle pojawiają się w ciągu kilku godzin do kilku tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamykającego się kąta może prowadzić do całkowitej utraty wzroku. W pierwszym etapie leczenia należy najszybciej jak to tylko możliwe zaprzestać stosowania produktu leczniczego. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje zaburzone, należy rozważyć niezwłoczne podanie leków lub leczenie chirurgiczne. Występujące w przeszłości reakcje alergiczne na sulfonamidy lub penicylinę mogą stanowić czynniki ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamykającego się kąta.

Inne

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

Substancja pomocnicza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Losartan

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

Podobnie jak w przypadku innych leków, które blokują angiotensynę II lub jej działanie, jednoczesne przyjmowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolaktonu, triamterenu, amiloridu), suplementów potasu lub substytutów soli zawierających potas może powodować zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi. Nie zaleca się takiego leczenia skojarzonego.

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

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych - NLPZ (tj. wybiórczych inhibitorów COX-2, kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwzapalnych oraz niewybiórczych NLPZ) może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II lub leków moczopędnych i NLPZ może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Takie skojarzenie należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u osób w wieku podeszłym. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz należy rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz okresowo później.

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

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

Dane uzyskane w badaniu klinicznym wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania działań niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek), w porównaniu z zastosowaniem pojedynczego produktu działającego na RAAS (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Hydrochlorotiazyd

Wymienione poniżej leki mogą oddziaływać z podanymi jednocześnie lekami moczopędnymi z grupy tiazydów:

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

Leki przeciwcukrzycowe (doustne i insulina)
Leczenie tiazydami może zaburzać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawkowania leków przeciwcukrzycowych. Metforminę należy stosować ostrożnie z powodu ryzyka wystąpienia kwasicy mleczanowej, powodowanej przez możliwą czynnościową niewydolność nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazylu.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe
Działanie addytywne.

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

Kortykosteroidy, ACTH
Nasilenie niedoboru elektrolitów, szczególnie hipokaliemia.

Aminy presyjne (np. adrenalina)
Możliwa zmniejszona reakcja na aminy presyjne, ale nie w stopniu wykluczającym 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.

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny (probenecyd, sulfinpirazon i allopuryinol)
Może być konieczne dostosowanie dawkowania leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem, ponieważ hydrochlorotiazyl może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi. Może być konieczne zwiększenie dawkowania probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne stosowanie z lekami z grupy tiazydów może zwiększyć częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.

Leki przeciwocholinergiczne (np. atropina, biperiden)
Zwiększenie dostępności biologicznej leków moczopędnych z grupy tiazydów poprzez zmniejszenie motoryki żołądkowo-jelitowej oraz częstości opróżniania żołądka.

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

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

Metylodopa
Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej występującej podczas jednoczesnego stosowania hydrochlorotiazylu i metylofony.

Cyklosporyna

Jednoczesne leczenie z cyklosporyną może zwiększyć ryzyko hiperurykemii oraz zaburzeń typu dny.

Glikozydy naparstnicy

Hipokaliemia i hipomagnezemia powodowane przez tiazydy mogą sprzyjać wystąpieniu zaburzeń rytmu serca związanych ze stosowaniem glikozydów naparstnicy.

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

Zalecane jest okresowe kontrolowanie stężenia potasu w surowicy krwi oraz badanie EKG w przypadku stosowania losartanu/hydrochlorotiazydu z produktami leczniczymi, na które wpływają zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi (np. glikozydami naparstnicy i lekami przeciwarrytmicznymi) oraz z następującymi, powodującymi *torsades de pointes* (częstoskurcz komorowy) produktami leczniczymi (w tym niektórymi lekami przeciwarrytmicznymi); hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym do wystąpienia *torsades de pointes* (częstoskurczu komorowego):

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

Sole wapnia

Leki moczopędne z grupy tiazydów mogą powodować zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi z powodu zmniejszonego wydalania. W przypadku konieczności stosowania suplementów wapnia, należy kontrolować stężenie wapnia w surowicy krwi oraz odpowiednio dostosować dawkowanie wapnia.

Interakcje w zakresie badań laboratoryjnych

Leki z grupy tiazydów mogą wpływać na wyniki badań czynności przytarczycy, 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 ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza w przypadku dużych dawek produktów zawierających jod. Przed ich podaniem należy ponownie nawodnić pacjentów.

Amfoterycyna B (pozajelitowo), kortykosteroidy, ACTH, leki przeczyszczające pobudzające perystaltykę jelit lub glicyryzyna (występująca w lukrecji)

Hydrochlorotiazyd może nasilać zaburzenia elektrolitowe, zwłaszcza hipokaliemię.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Loreblok HCT podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie produktu leczniczego Loreblok HCT jest przeciwwskazane podczas 2. i 3. trymestru ciąży (patrz punkty 4.3. i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka wpływu teratogennego po zastosowaniu inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak kontrolowanych danych epidemiologicznych dotyczących ryzyka w odniesieniu do antagonistów receptora angiotensyny II (AIIAs), podobne ryzyko może być związane z tą grupą leków. U pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na podawanie

alternatywnych leków przeciwnadciśnieniowych, dla których ustalony jest profil bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży, chyba że dalsze leczenie AIIIRAs uważane jest za niezbędne. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Loreblok HCT i, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie.

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

W przypadku narażenia na losartan/HCTZ od drugiego trymestru ciąży, zalecana jest ultradźwiękowa kontrola czynności nerek oraz czaszki.

Noworodki, których matki stosowały losartan/HCTZ należy ściśle obserwować z powodu możliwości wystąpienia niedociśnienia (patrz też punkty 4.3 i 4.4).

Doświadczenia dotyczące stosowania hydrochlorotiazydu w czasie ciąży są ograniczone, zwłaszcza w trakcie pierwszego trymestru ciąży. Badania na zwierzętach nie są wystarczające. Hydrochlorotiazyd przenika barierę łożyskową. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazydu, jego stosowanie w czasie drugiego i trzeciego trymestru może zaburzać maciczo-łożyskowy przepływ krwi i powodować działania niepożądane u płodu i noworodka, takie jak: żółtaczkę, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość. Hydrochlorotiazyd nie należy stosować w obrzękach ciążowych, nadciśnieniu ciążowym lub w stanie przedrzucawkowym z powodu ryzyka zmniejszenia objętości osocza i przepływu krwi w łożysku, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby. Hydrochlorotiazyd nie należy stosować w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży, poza wyjątkowymi przypadkami, w których żadne inne leczenie nie może być stosowane.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy losartan przenika do mleka. Tiazidy przenikają do mleka kobiecego i mogą hamować laktację. Ponieważ brak dostępnych informacji dotyczących stosowania produktu Loreblok HCT w czasie karmienia piersią i z powodu ryzyka działań niepożądanych u karmionego piersią niemowlęcia, stosowanie produktu Loreblok HCT jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią. Zaleca się alternatywne leczenie o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia noworodka lub wcześniaka (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy pamiętać o możliwości wystąpienia zawrotów głowy lub senności w trakcie leczenia przeciwnadciśnieniowego, zwłaszcza na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej sklasyfikowano odpowiednio według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z następującym schematem:

Bardzo często: $\geq 1/10$

Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

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

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

Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$

Częstość nieznaną: (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W badaniach klinicznych dotyczących skojarzonego leczenia losartanem potasowym z hydrochlorotiazydem nie stwierdzono występowania specyficznych działań niepożądanych.

Występowały jedynie takie działania niepożądane, jakie opisywano wcześniej w odniesieniu do 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 co najmniej 1% pacjentów leczonych losartanem potasowym i hydrochlorotiazydem.

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

Zaburzenia naczyniowe

Częstość nieznana: objawy ortostatyczne zależne od dawki.

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: zaburzenia smaku.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: toczeń rumieniowaty skórny.

Badania diagnostyczne

Rzadko: hiperkaliemia, zwiększenie aktywności AlAT

Dodatkowe działania niepożądane obserwowane dla poszczególnych składników i mogące być potencjalnymi działaniami niepożądanymi produktu złożonego zawierającego losartan potasowy i hydrochlorotiazyd są następujące:

Losartan

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: niedokrwistość, płamica Schoenleina-Henocha, wybroczyny, hemoliza

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: anoreksja, dna

Zaburzenia psychiczne

Często: bezsenność

Niezbyt często: niepokój, zaburzenie lękowe, zaburzenie lękowe z napadami paniki, dezorientacja, depresja, niezwykle sny, zaburzenia snu, senność, zaburzenia pamięci

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego

Niezbyt często: nerwowość, parestezja, neuropatia obwodowa, drżenie, migrena, omdlenie

Zaburzenia oka

Niezbyt często: niewyraźne widzenie, pieczenie/kłucie w oku, zapalenie spojówek, zmniejszenie ostrości widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szum uszny

Zaburzenia serca

Niezbyt często: niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, ból zamostkowy, dławica piersiowa, blok przedsionkowo – komorowy II stopnia, incydent naczyniowo - mózgowy, zawał mięśnia sercowego, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca (migotanie przedsionków, bradykardia zatokowa, tachykardia, tachykardia komorowa, migotanie komór)

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: zapalenie naczyń krwionośnych

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

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

Niezbyt często: podrażnienie gardła, zapalenie gardła, zapalenie krtani, duszność, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa, nieżyt błony śluzowej nosa, przekrwienie dróg oddechowych

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: ból brzucha, nudności, biegunka, niestrawność

Niezbyt często: zaparcie, ból zębów, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzdęcie, zapalenie żołądka, wymioty

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: łysienie, zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy), nadwrażliwość na światło, świąd, wysypka, pokrzywka, nasilone pocenie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

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

Niezbyt często: ból ramion, obrzęk stawów, ból kolan, ból mięśniowo-szkieletowy, ból barku, sztywność mięśni, ból stawów, zapalenie stawów, ból biodra, fibromialgia, osłabienie mięśni

Częstość nieznana: rabdomioliza

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: zmniejszony popęd płciowy, impotencja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie, zmęczenie, ból w klatce piersiowej

Niezbyt często: obrzęk twarzy, gorączka

Badania diagnostyczne

Często: hiperkaliemia, nieznaczne zmniejszenie wartości hematokrytu i stężenia hemoglobiny

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

Bardzo rzadko: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny.

Hydrochlorotiazyd

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

Częstość nieznana: nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnkomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje anafilaktyczne

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

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

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy

Zaburzenia oka

Niezbyt często: przemijające niewyraźne widzenie, widzenie w żółtych barwach

Częstość nieznana: nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra jaskra zamkniętego kąta

Zaburzenia naczyniowe

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

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: Zespół zaburzeń oddechowych, w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc

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

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: żółtaczką (cholestaza wewnątrzwątrobową), zapalenie trzustki

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej

Niezbyt często: kurcze mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: gorączka, zawroty głowy.

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 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 informacji dotyczących leczenia przedawkowania produktu leczniczego Loreblok HCT. Leczenie jest objawowe i podtrzymujące. Należy odstawić produkt leczniczy Loreblok HCT i ściśle obserwować pacjenta. Zalecane postępowanie to: wywołanie wymiotów, jeśli przedawkowanie nastąpiło niedawno, wyrównanie odwodnienia i zaburzeń równowagi elektrolitowej, leczenie śpiączki wątrobowej i niedociśnienia za pomocą ustalonych metod postępowania.

Losartan

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

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

Hydrochlorotiazyd

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające na układ renina-angiotensyna, Połączenia antagonistów angiotensyny II z lekami moczopędnymi, kod ATC: C09DA01

Mechanizm działania

Losartan

Losartan jest syntetycznym, stosowanym doustnie antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT₁). Angiotensyna II, substancja o silnym działaniu zwężającym naczynia krwionośne jest głównym czynnym hormonem układu renina-angiotensyna oraz ważnym czynnikiem biorącym udział w patofizjologii nadciśnienia tętniczego. Angiotensyna II wiąże się z receptorami AT₁ występującymi w wielu tkankach (np. w mięśniach gładkich naczyń, nadnerczach, nerkach i sercu) i wywołuje wiele istotnych działań biologicznych, w tym zwężanie naczyń krwionośnych i uwalnianie aldosteronu. Angiotensyna II pobudza również proliferację komórek mięśni gładkich. Losartan wybiórczo blokuje receptor AT₁. Zarówno losartan, jak i jego farmakologicznie czynny metabolit, kwas karboksylowy

(E-3174), blokują *in vitro* oraz *in vivo* wszystkie istotne fizjologicznie działania angiotensyny II, niezależnie od jej pochodzenia lub drogi syntezy.

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

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd jest lekiem moczopędnym z grupy tiazydów. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego leków moczopędnych z grupy tiazydów nie jest całkowicie poznany. Tiazidy wpływają na mechanizm wchłaniania zwrotnego elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków w przybliżeniu w równoważnych ilościach. Moczopędne działanie hydrochlorotiazylu zmniejsza objętość osocza, zwiększa aktywność reniny osoczu oraz zwiększa wydzielanie aldosteronu, co w konsekwencji prowadzi do zwiększenia wydalania potasu i dwuwęglanów w moczu oraz zmniejszenia stężenia potasu w surowicy krwi. Angiotensyna II jest powiązana z układem renina-aldosteron i dlatego jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II wpływa na odwrócenie utraty potasu związanej z działaniem tiazydowych leków moczopędnych.

Działanie farmakodynamiczne

Losartan

Podczas podawania losartanu usunięcie ujemnego sprzężenia zwrotnego między angiotensyną II i wydzielaniem reniny powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza (PRA). Zwiększenie aktywności reninowej osocza prowadzi do zwiększenia stężenia angiotensyny II w osoczu. Jednak pomimo tego zwiększenia działanie przeciwnadciśnieniowe i zmniejszone stężenie aldosteronu w osoczu utrzymują się, co świadczy o skutecznym zablokowaniu receptorów angiotensyny II.

Po zakończeniu leczenia losartanem 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, porównując takie same masy obu substancji.

Hydrochlorotiazyd

Po podaniu doustnym działanie moczopędne rozpoczyna się do 2 godzin; działanie maksymalne występuje po około 4 godzinach i trwa od 6 do 12 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się do 24 godzin.

Losartan-hydrochlorotiazyd

Wykazano, że substancje czynne produktu leczniczego Loreblok HCT działają addytywnie i obniżają ciśnienie tętnicze w większym stopniu niż każda z tych substancji osobno. Uważa się, że takie działanie jest wynikiem uzupełniającego się działania obu substancji. Ponadto w wyniku działania moczopędnego, hydrochlorotiazyd zwiększa aktywność reninową osocza, zwiększa wydzielanie aldosteronu, zmniejsza stężenie potasu w surowicy i zwiększa stężenie angiotensyny II. Podanie losartanu blokuje wszystkie fizjologicznie istotne działania angiotensyny II, a poprzez hamowanie wydzielania aldosteronu może zmniejszać utratę potasu związaną ze stosowaniem leku moczopędnego.

Wykazano, że losartan ma łagodne i przemijające działanie zwiększające wydalanie kwasu moczowego z moczem. Stwierdzono, że hydrochlorotiazyd powoduje umiarkowane zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy; leczenie skojarzone losartanem i hydrochlorotiazylem zmniejsza hiperurykemię spowodowaną przez lek moczopędny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Losartan

W badaniu zaplanowanym w celu określenia częstości występowania kaszlu u pacjentów leczonych losartanem w porównaniu do pacjentów leczonych inhibitorami ACE, częstość występowania kaszlu zgłaszanego przez pacjentów leczonych losartanem lub hydrochlorotiazylem była podobna i była znacząco mniejsza niż w grupie pacjentów leczonych inhibitorem ACE. Ponadto w ogólnej analizie 16 badań klinicznych z podwójnie ślełą 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 i wydalania frakcji IgG 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 czynność autonomicznego układu nerwowego i stężenie noradrenaliny w osoczu krwi.

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

Badania dotyczące nadciśnienia tętniczego

W kontrolowanych badaniach klinicznych podanie losartanu raz na dobę pacjentom z łagodnym lub umiarkowanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym powodowało statystycznie znamienne obniżenie ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego. 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. Obniżenie ciśnienia tętniczego pod koniec przerwy między dawkami stanowiło około 70-80% działania stwierdzanego po 5 do 6 godzinach od przyjęcia dawki.

Odstawienie losartanu u pacjentów z nadciśnieniem nie powodowało nagłego zwiększenia ciśnienia tętniczego (działania „z odbicia”). Pomimo znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego, 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 nazwie LIFE (ang. Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) było badaniem z randomizacją, z zastosowaniem potrójnie ślepej próby, z aktywną kontrolą, w którym uczestniczyło 9193 pacjentów w wieku od 55 do 80 lat z nadciśnieniem tętniczym i potwierdzonym w EKG przerostem lewej komory serca. Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej 50 mg

losartanu raz na dobę lub do grupy otrzymującej 50 mg atenololu raz na dobę. Jeśli nie uzyskano docelowej wartości ciśnienia krwi (<140/90 mmHg), najpierw dodawano hydrochlorotiazyd (12,5 mg), a następnie, w razie potrzeby, zwiększano dawkę losartanu lub atenololu do 100 mg raz na dobę. W razie konieczności, aby osiągnąć docelowe ciśnienie krwi, do leczenia dodawano inne leki przeciwnadciśnieniowe, z wyjątkiem inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II czy beta-adrenolityków.

Średni okres obserwacji wynosił 4,8 roku.

Pierwszorzędowy punkt końcowy był złożony i obejmował zachorowalność i śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych, oceniane jako zmniejszenie łącznej częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, udarów mózgu i zawałów mięśnia sercowego. Ciśnienie krwi zmniejszyło się znacząco do podobnych wartości w obu grupach. Leczenie losartanem spowodowało zmniejszenie ryzyka o 13% ($p=0,021$, 95% przedział ufności 0,77-0,98) w porównaniu z atenolołem, wśród pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy złożony punkt końcowy. Było to głównie wynikiem zmniejszenia częstości występowania udaru mózgu. Leczenie losartanem zmniejszyło ryzyko udaru mózgu o 25% w porównaniu z atenolołem ($p=0,001$, 95% przedział ufności 0,63-0,89). Częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawału mięśnia sercowego nie różniły się znacząco w leczonych grupach.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron

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

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

Badania te nie wykazały 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, 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) zaprojektowano 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

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry: Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka $\geq 50 000$ mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC

rzędu 1,29 (95% CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95% CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek (~100 000 mg) (patrz również punkt 4.4).

Losartan-hydrochlorotiazyd

Działanie przeciwnadciśnieniowe pojedynczej dawki losartanu/HCTZ trwa 24 godziny. W badaniach klinicznych trwających przez co najmniej rok działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymywało się podczas ciągłego stosowania. Pomimo znacznego zmniejszenia ciśnienia krwi, podawanie losartanu/HCTZ nie wywierało istotnego klinicznie wpływu na częstość akcji serca. W badaniach klinicznych po 12 tygodniach stosowania 50 mg losartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazyd zmniejszenie rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej wynosiło średnio do 13,2 mmHg. Losartan/HCTZ skutecznie zmniejsza ciśnienie krwi u mężczyzn i kobiet, osób rasy czarnej i osób innych ras oraz u pacjentów młodszych (<65 lat) i w podeszłym wieku (≥65 lat) oraz jest skuteczny w leczeniu wszystkich stopni nadciśnienia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Losartan

Po podaniu doustnym losartan jest dobrze wchłaniany i podlega metabolizmowi pierwszego przejścia, z utworzeniem czynnego metabolitu, kwas karboksylowego i innych nieczynnych metabolitów. Dostępność biologiczna losartanu podawanego w tabletkach wynosi około 33%. Średnie stężenia maksymalne losartanu i jego czynnego metabolitu występują odpowiednio po 1 godzinie i po 3-4 godzinach. Nie 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 słabo przenika przez barierę krew-mózg lub wcale nie przenika.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko, ale nie przenika przez barierę krew-mózg; przenika też do mleka.

Metabolizm

Losartan

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

Oprócz czynnego metabolitu powstają metabolity nieczynne, w tym dwa główne, powstające w wyniku hydroksylacji bocznego łańcucha butylowego oraz jeden o mniejszym znaczeniu, glukuronian N-2-tetrazolowy.

Eliminacja

Losartan

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

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

W procesie eliminacji losartanu i jego metabolitów mają znaczenie zarówno wydalanie z żółcią, jak i z moczem. Po doustnym podaniu losartanu znakowanego węglem ^{14}C , około 35% aktywności promieniotwórczej wykrywa się w moczu, a 58% w kale.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany, lecz szybko wydalany przez nerki. Obserwując stężenie leku w osoczu przez co najmniej 24 godziny stwierdzono, że okres półtrwania wynosi od 5,6 do 14,8 godzin. Co najmniej 61% dawki podanej doustnie jest wydalane w postaci niezmienionej w ciągu 24 godzin.

Charakterystyka w różnych grupach pacjentów

Losartan-hydrochlorotiazyd

Stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu oraz wchłanianie hydrochlorotiazidu u osób w podeszłym wieku z nadciśnieniem nie różnią się w sposób istotny od stwierdzanych u młodszych osób z nadciśnieniem tętniczym.

Losartan

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

W populacji japońskiej odnotowano 1,5 razy większą wartość pola pod krzywą AUC dla metabolitu, kwasu karboksylowego (E-3174).

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Możliwość działania toksycznego skojarzenia losartanu i hydrochlorotiazidu oceniano w badaniach toksyczności przewlekłej, trwających przez okres do sześciu miesięcy, na szczurach i psach otrzymujących dawki doustne, a zmiany obserwowane w tych badaniach były głównie wywoływane przez losartan. Podawanie skojarzenia losartanu i hydrochlorotiazidu powodowało zmniejszenie wartości parametrów dotyczących krwinek czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu), zwiększenie stężenia azotu mocznikowego w surowicy, zmniejszenie masy serca (bez zmian histologicznych) i zmiany w przewodzie pokarmowym (uszkodzenie błony śluzowej, owrzodzenie, nadżerki, krwawienia). Nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów lub królików otrzymujących skojarzenie losartanu i hydrochlorotiazidu. Obserwowano toksyczne

działanie na płody u szczurów, którego dowodem jest nieznaczne zwiększenie nadliczbowych żeber w pokoleniu F₁, gdy samicom podawano produkt przed i podczas ciąży. Tak jak obserwowano w badaniach dotyczących stosowania tylko losartanu, działania niepożądane dotyczące płodów i nowonarodzonych osobników, w tym toksyczne działanie na nerki oraz śmierć płodów, wystąpiły, gdy ciężarna samica szczura otrzymywała skojarzenie losartanu i hydrochlorotiazydu w późnym okresie ciąży i (lub) podczas laktacji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza

Skrobia żelowana, kukurydziana

Krzemionka koloidalna bezwodna

Talk

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza

Hydroksypropyloceluloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żółcień chinolinowa (E 104)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry PVC/LDPE/PVDC/Aluminium: Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium: Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/LDPE/PVDC/Aluminium lub blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 28 i 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 16725

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 kwietnia 2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.02.2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.06.2022