

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lorista HD, 100 mg + 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg losartanu potasowego (*Losartanum kalicum*), co odpowiada 91,52 mg losartanu oraz 25 mg hydrochlorotiazidu (*Hydrochlorothiazidum*).

Substancja pomocnicza: 119,95 mg laktozy/tabletka.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Żółte, owalne, lekko dwuwypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego u pacjentów, których ciśnienie krwi nie może być odpowiednio kontrolowane przy użyciu losartanu lub hydrochlorotiazidu stosowanych w monoterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Lorista HD może być stosowany z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Tabletki należy połykać popijając szklanką wody. Produkt leczniczy Lorista HD można przyjmować z jedzeniem lub niezależnie od posiłków.

Nadciśnienie tętnicze

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

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

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

Zwykle dawką podtrzymującą jest jedna tabletki 50 mg/12,5 mg leku Lorista H (losartan 50 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg) raz na dobę. W przypadku pacjentów, u których nie wystąpiło odpowiednie działanie leku Lorista H, 50 mg/12,5 mg, dawkę można zwiększyć do jednej tabletki 100 mg/25 mg produktu leczniczego Lorista HD (losartan 100 mg/hydrochlorotiazyd 25 mg) raz na dobę. Dawką maksymalną jest jedna tabletki 100 mg/25 mg produktu leczniczego Lorista HD raz na dobę.

Na ogół działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu trzech do czterech tygodni od rozpoczęcia leczenia.

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów poddawanych hemodializie

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

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

Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej

Przed zastosowaniem produktu leczniczego Lorista HD należy skorygować zmniejszoną objętość krwi krążącej i (lub) zmniejszone stężenie sodu.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży (< 18 lat)

Produktu leczniczego Lorista HD nie należy stosować u dzieci i młodzieży, ponieważ brak jest doświadczeń stosowania w tej grupie wiekowej.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na losartan, pochodne sulfonamidów (jak hydrochlorotiazyd) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Oporna na leczenie hipokaliemia lub hiperkalcemia
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby; zastój żółci oraz zaburzenia powodujące niedrożność dróg żółciowych
- Oporna na leczenie hiponatremia
- Objawowa hiperurykemia/dna moczanowa
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (tj. klirens kreatyniny <30 ml/min)
- Bezmocz

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Losartan

Obrzęk naczynioruchowy

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

Niedociśnienie i zmniejszenie objętości krwi krążącej

Objawowe niedociśnienie, szczególnie po podaniu pierwszej dawki, może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej i (lub) z niedoborem sodu na skutek intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia ilości soli w diecie, biegunki lub wymiotów. Takie niedobory należy wyrównać przed podaniem produktu leczniczego Lorista HD (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/ hydrochlorotiazynu i leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu oraz zamienników soli zawierających potas 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 HD 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 HD jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

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

Przeszczep nerki

Brak doświadczeń u pacjentów po niedawno przebytym przeszczepie nerki.

Pierwotny hiperaldosteronizm

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

Choroba niedokrwienna serca i choroba naczyniowo-mózgowa

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

Niewydolność serca

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

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

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

Rasa

Jak zaobserwowano w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, losartan i inni antagoniści receptora angiotensyny zdecydowanie mniej skutecznie zmniejszają ciśnienie krwi u osób rasy czarnej

niz u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania małej aktywności reninowej osocza w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Ciąża

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

Hydrochlorotiazyd

Niedociśnienie i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej

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

Wpływ na metabolizm i układ dokrewny

Leczenie tiazydami może zmniejszyć tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciw cukrzycowych, w tym insuliny (patrz punkt 4.5). Podczas leczenia tiazydami może ujawnić się cukrzyca utajona.

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

Zwiększenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów może być związane ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych. U niektórych pacjentów leczenie tiazydami może spowodować hiperurykemię i (lub) napady dny moczanowej. Ponieważ losartan powoduje zmniejszenie stężenia kwasu moczowego we krwi, zastosowany w skojarzeniu z 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 oraz z uwagi na możliwość spowodowania śpiączki wątrobowej na skutek niewielkich zmian równowagi wodno-elektrolitowej.

Produkt leczniczy Lorista HD jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Inne

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

Substancja pomocnicza

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Losartan

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

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

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

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

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

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 zmniejszenie ciśnienia krwi, może zwiększyć ryzyko niedociśnienia.

Hydrochlorotiazyd

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

Alkohol, barbiturany, leki narkotyczne lub przeciwdepresyjne

Może wystąpić nasilenie niedociśnienia ortostatycznego.

Leki przeciwcukrzycowe (doustne i insulina)

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

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Efekt addycyjny.

Żywyce jonowymiennie: cholestyramina i kolestypol

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

Kortykosteroidy, ACTH

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

Aminy presyjne (np. adrenalina)

Możliwa osłabiona reakcja na aminy presyjne, lecz niewystarczająca do wykluczenia ich stosowania.

Leki zwiotczające mięśnie szkieletowe, niedepolaryzujące (np. tubokuraryna)

Możliwe zwiększenie reakcji na leki zwiotczające mięśnie.

Lit

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

Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej (probenecyd, sulfinpirazon i allopurynol)

Może być konieczne dostosowanie dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem, ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne stosowanie z tiazydowymi lekami moczopędnymi może zwiększyć częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

Leki przeciwcholinergiczne (np. atropina, biperiden)

Zwiększenie dostępności biologicznej tiazydowych leków moczopędnych poprzez zmniejszenie motoryki przewodu pokarmowego oraz częstości opróżniania żołądka.

Leki cytotoksyczne (np. cyklofosfamid, metotreksat)

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie przez nerki leków cytotoksycznych oraz nasilać ich działanie hamujące czynność szpiku.

Salicylany

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

Metyldopa

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

Cyklosporyna

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

Glikozydy naparstnicy

Powodowany przez tiazydowe leki moczopędne niedobór potasu we krwi lub niedobór magnezu we krwi, może ułatwiać wystąpienie arytmii wywołanych 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/hydrochlorotiazynu z lekami, na które wpływają zaburzenia równowagi potasu w surowicy krwi (np. glikozydami naparstnicy i lekami przeciwarrytmicznymi) oraz z następującymi lekami (w tym niektórymi lekami przeciwarrytmicznymi) powodującymi arytmie typu *torsades de pointes* (wielokształtny częstoskurcz komorowy), przy występującym niedoborze potasu we krwi będącym czynnikiem predysponującym do wystąpienia zaburzeń typu *torsades de pointes*:

- leki przeciwarrytmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dizopiramid).
- leki przeciwarrytmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid).
- niektóre leki przeciwpyschotyczne (np. tiorydazyna, chlorpromazyna, lewomepromazyna,

- trifluoperazyna, cyamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol).
- inne (np. beprydyl, cysapryd, difemanyl, erytromycyna *iv*, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, terfenadyna, winkamina *iv*).

Sole wapnia

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

Interakcje w zakresie badań laboratoryjnych

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

Karbamazepina

Ryzyko objawowej hiponatremii. Konieczna jest kliniczna i biologiczna kontrola.

Środki kontrastujące zawierające jod

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

Amfoterycyna B (pozajelitowo), kortykosteroidy, ACTH lub pobudzające perystaltykę leki przeczyszczające

Hydrochlorotiazyd może nasilać zaburzenia elektrolitowe, zwłaszcza niedobór potasu we krwi.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

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

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka działania teratogennego po narażeniu na działanie inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka w odniesieniu do inhibitorów receptora angiotensyny II (ang. AIIRAs), podobne ryzyko może być związane z tą grupą leków. Z wyjątkiem sytuacji, w których kontynuacja leczenia AIIRAs jest uznana za niezbędną, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić terapię na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie produktem leczniczym Lorista HD należy niezwłocznie przerwać i jeżeli to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Narażenie na produkt leczniczy Lorista HD podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży jest znane jako czynnik uszkadzający płód ludzki (zaburzenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) oraz toksyczny dla noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). W przypadku narażenia na produkt leczniczy Lorista HD począwszy od drugiego trymestru ciąży, zalecane jest przeprowadzenie kontrolnego badania ultrasonograficznego nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały produkt leczniczy Lorista HD, należy uważnie obserwować, czy nie występuje u nich niedociśnienie tętnicze (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazydu w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Badania na zwierzętach nie są wystarczające.

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. W oparciu o farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazydu, stosowanie go w drugim i trzecim trymestrze może niekorzystnie wpływać na perfuzję płodowo-łożyskową oraz może powodować takie działania u płodu i noworodka, jak żółtaczkę, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w obrzęku ciążowym, nadciśnieniu ciążowym lub stanie przedrzucawkowym ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza i hipoperfuzję łożyska, przy braku korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym u kobiet ciężarnych, z wyjątkiem rzadkich sytuacji, gdy nie można zastosować żadnego innego leku.

Laktacja

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

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

4.8 Działania niepożądane

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

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

Działania niepożądane wymienione poniżej sklasyfikowano odpowiednio według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania (liczba pacjentów, u których możliwe jest wystąpienie działania niepożądanego) zgodnie z następującym schematem:

Bardzo często: $\geq 1/10$

Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

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

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

Bardzo rzadko: $\leq 1/10\ 000$

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby

Badania diagnostyczne

Rzadko: hiperkaliemia, zwiększenie aktywności ALT

Dodatkowe działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu jednej z substancji czynnych leku i mogące być potencjalnymi działaniami niepożądanymi po zastosowaniu skojarzenia losartan potasowy/hydrochlorotiazyd są następujące:

Losartan

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: Niedokrwistość, plamica Schönleina-Henocha, wylewy krwawe, hemoliza

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: Reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: Jadłowstręt, dna moczanowa

Zaburzenia psychiczne

Często: Bezsenność

Niezbyt często: Niepokój, zaburzenia lękowe, zespół lęku napadowego, splątanie, depresja, niezwykle sny, zaburzenia snu, senność, zaburzenia pamięci

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Ból głowy, zawroty głowy

Niezbyt często: Nerwowość, parestezje, neuropatia obwodowa, drżenie, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, 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 w uszach

Zaburzenia serca

Niezbyt często: Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, ból za mostkiem, dławica piersiowa, blok AV stopnia II, incydenty naczyniowo-mózgowe, zawał mięśnia sercowego, kołatanie serca, arytmie (migotanie przedsionków, rzadkoskurcz zatokowy, częstoskurcz, częstoskurcz komorowy, migotanie komór)

Zaburzenia naczyń

Niezbyt często: Zapalenie naczyń

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

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

Niezbyt często: dolegliwości ze strony gardła, zapalenie gardła, zapalenie krtani, duszność, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa, zapalenie błony śluzowej nosa, przekrwienie dróg oddechowych

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Ból brzucha, nudności, biegunka, niestrawność

Niezbyt często: Zaparcie, ból zębów, suchość w jamie ustnej, wzdęcia, nieżyt żołądka, wymioty

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Nieznane: Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: Łysienie, zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, uderzenia gorąca z zaczerwienieniem, uczulenie na światło, świąd, wysypka, pokrzywka, potliwość

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: Skurcz mięśni, ból pleców, ból nóg, ból mięśni

Niezbyt często: Ból ramion, ból bioder, obrzęk stawów, ból kolana, ból mięśniowo-stawowy, ból barku, sztywność, ból stawów, zapalenie stawów, fibromialgia, osłabienie mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: Zmniejszenie libido, impotencja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: Osłabienie, zmęczenie, ból w klatce piersiowej

Niezbyt często: Obrzęk twarzy, gorączka

Badania diagnostyczne

Często: Hiperkaliemia, niewielkie zmniejszenie 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

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: Jadłowstręt, hiperglikemia, hiperurykemia, hipokaliemia, hiponatremia

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: Bezsenna

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Ból głowy

Zaburzenia oka

Niezbyt często: Przemijające niewyraźne widzenie, widzenie na żółto

Zaburzenia naczyń

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

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: Zaburzenia oddechowe, w tym zapalenie płuc oraz obrzęk płuc

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: Zapalenie ślinianki, skurcze, podrażnienie żołądka, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: Żółtaczką (cholestaza wewnątrzwątrobową), zapalenie trzustki

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: Uczulenie na światło, pokrzywka, toksyczna nekroliza naskórka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: Skurcze mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: Gorączka, zawroty głowy

4.9 Przedawkowanie

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

Losartan

Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania u ludzi. Najbardziej prawdopodobnymi objawami przedawkowania są obniżenie ciśnienia krwi i tachykardia; z powodu pobudzenia układu przywspółczulnego (nerwu błędnego) może wystąpić bradykardia. W razie wystąpienia objawowego niedociśnienia należy zastosować leczenie podtrzymujące.

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

Hydrochlorotiazyd

Najczęściej występują objawy wywołane utratą elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia, hiponatremia) oraz odwodnieniem, spowodowanym nadmiernym działaniem moczopędnym. Jeśli jednocześnie podawane są preparaty naparstnicy, hipokaliemia może nasilać niemierność 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 diuretyki;
Kod ATC: C09DA01

Losartan-Hydrochlorotiazyd

Wykazano, że substancje czynne produktu leczniczego Lorista HD działają addycyjnie i zmniejszają ciśnienie tętnicze krwi w większym stopniu niż każda z tych substancji osobno. Uważa się, że takie działanie jest wynikiem uzupełniającego się działania obu substancji. Ponadto w wyniku działania moczopędnego, hydrochlorotiazyd zwiększa aktywność reninową osocza, zwiększa wydzielanie

aldosteronu, zmniejsza stężenie potasu w surowicy oraz zwiększa stężenie angiotensyny II. Podanie losartanu hamuje fizjologiczne działania angiotensyny II, a poprzez hamowanie wydzielania aldosteronu może zmniejszać utratę potasu związaną ze stosowaniem leku moczopędnego. Wykazano, że losartan ma łagodne i przemijające działanie urykozuryczne, natomiast hydrochlorotiazyd powoduje umiarkowane zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy. Leczenie skojarzone przy użyciu losartanu i hydrochlorotiazylu zmniejsza hiperurykemię spowodowaną przez lek moczopędny.

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

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

Losartan

Losartan jest syntetycznym, stosowanym doustnie antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT1). Angiotensyna II, substancja o silnym działaniu zwężającym naczynia krwionośne, jest głównym aktywnym hormonem układu renina-angiotensyna oraz ważnym czynnikiem biorącym udział w patofizjologii nadciśnienia tętniczego. Angiotensyna II wiąże się z receptorem AT1 występującym w wielu tkankach (np. mięśniach gładkich naczyń, nadnerczach, nerkach i sercu) i wywołuje szereg istotnych działań biologicznych, w tym zwężanie naczyń i uwalnianie aldosteronu. Angiotensyna II pobudza także proliferację komórek mięśni gładkich.

Losartan selektywnie blokuje receptor AT1. Zarówno losartan, jak i jego farmakologicznie czynny metabolit, kwas karboksylowy (E-3174), blokują *in vitro* oraz *in vivo* wszystkie istotne fizjologiczne działania angiotensyny II, niezależnie od pochodzenia lub drogi jej syntezy.

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

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

Po zakończeniu leczenia losartanem, wartości PRA i stężenie angiotensyny II wracają w ciągu 3 dni do wartości początkowych.

Zarówno losartan jak i jego główny czynny metabolit, wykazują znacznie większe powinowactwo do receptora AT1, niż do receptora AT2. Czynny metabolit jest 10 do 40 razy bardziej aktywny niż losartan, przy porównaniu takiej samej masy obu substancji.

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

pacjentów leczonych placebo (2,6%) lub w grupie przyjmującej hydrochlorotiazyd (4,1%), podczas gdy w grupie pacjentów leczonych inhibitorem ACE wynosiła 8,8%.

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

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

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

Badania dotyczące nadciśnienia tętniczego

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

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

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

Badanie LIFE

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

Średni okres obserwacji wynosił 4,8 roku.

Pierwszorządowy punkt końcowy był złożony i obejmował zachorowalność i śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych, oceniane jako zmniejszenie łącznej częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru mózgu i zawału mięśnia sercowego. Ciśnienie tętnicze krwi zmniejszyło się znacząco do podobnych wartości w obu grupach. Leczenie losartanem doprowadziło do 13% zmniejszenia ryzyka ($p=0,021$, 95% przedział ufności 0,77-0,98) w porównaniu z atenololem wśród pacjentów, u których wystąpił pierwszorządowy złożony punkt końcowy. Było to głównie

wynikiem zmniejszenia częstość występowania udaru mózgu. Leczenie losartanem zmniejszyło 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.

Hydrochlorotiazyd

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Losartan

Po podaniu doustnym losartan jest dobrze wchłaniany i po pierwszym przejściu przez wątrobę tworzy aktywny metabolit - kwas karboksylowy oraz inne, nieaktywne metabolity. Ogólnoustrojowa biodostępność losartanu podawanego w tabletkach wynosi około 33%. Średnie stężenia maksymalne losartanu i jego czynnego metabolitu występują odpowiednio po 1 godzinie i po 3 do 4 godzin. Nie występowały istotne klinicznie działania w zakresie profilu stężenia losartanu w osoczu, gdy podawany był ze standardowym posiłkiem.

Dystrybucja

Losartan

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

Hydrochlorotiazyd

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

Biotransformacja

Losartan

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

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

Wydalenie

Losartan

Klirensy osoczowe losartanu i jego aktywnego metabolitu wynoszą odpowiednio około 600 ml/min i 50 ml/min. Klirensy nerkowe losartanu i jego aktywnego metabolitu wynoszą odpowiednio 74 ml/min i 26 ml/min. Po podaniu doustnym losartanu, około 4% dawki jest wydalone w moczu w postaci niezmienionej, a około 6% dawki jest wydalone 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 wydalone z żółcią jak również z moczem. Po doustnym podaniu losartanu znakowanego węglem ^{14}C , około 35% aktywności promieniotwórczej wykrywa się w moczu, natomiast 58% w kale.

Hydrochlorotiazyd

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

Charakterystyka farmakokinetyczna leku w różnych grupach pacjentów

Losartan-hydrochlorotiazyd

Stężenie losartanu i jego aktywnego metabolitu oraz wchłanianie hydrochlorotiazylu u osób w podeszłym wieku z nadciśnieniem nie różnią się w sposób istotny od odpowiednich parametrów u młodszych osób z nadciśnieniem.

Losartan

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

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, badań genotoksyczności oraz rakotwórczości nie wykazały szczególnego ryzyka dla ludzi. Potencjał toksyczności skojarzenia losartan/hydrochlorotiazyl oceniano w badaniach toksyczności przewlekłej przez okres do sześciu miesięcy u szczurów i psów po podaniu doustnym a zmiany obserwowane w tych badaniach dotyczących tego skojarzenia były głównie wywoływane przez losartan. Podawanie skojarzenia losartan/hydrochlorotiazyl powodowało zmniejszenie wartości parametrów dotyczących krwinek czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu), zwiększenie stężenia azotu mocznikowego w surowicy krwi oraz sporadycznie zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, zmniejszenie masy serca (bez zmian histologicznych) i zmiany w przewodzie pokarmowym (uszkodzenie błony śluzowej, owrzodzenie, nadżerki, krwawienia). Nie było dowodów teratogennego działania u szczurów lub królików leczonych skojarzeniem losartan/hydrochlorotiazyl. Toksyczność płodowa u szczurów wykazana przez nieznaczne zwiększenie nadliczbowych żeber w pokoleniu F₁

obserwowana była, gdy samice leczone były przed zajściem w ciążę. Tak jak obserwowano w badaniach dotyczących stosowania tylko losartanu działania niepożądane dotyczące płodu i nowonarodzonych osobników w tym toksyczność nerkowa oraz śmierć płodowa wystąpiły, gdy ciężarna samica szczura leczona była skojarzeniem losartan/hydrochlorotiazyd w późnym okresie ciąży i (lub) laktacji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Skrobia żelowana, kukurydziana

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloz 6cP

Makrogol 4000

Żółcień chinolinowa (E 104)

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/PVC/PVDC, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 lub 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu 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(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 14614

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

29.04.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO