CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg losartanu potasowego i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka powlekana zawiera 56,90 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka 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 hydrochlorotiazydem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

W uzasadnionych kliniczne 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 tabletka produktu leczniczego Loreblok HCT o mocy 50 mg + 12,5 mg (50 mg losartanu i 12,5 mg HCTZ) 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 hydrochlorotiazydu 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.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i pacjenci poddawani hemodializoterapii
Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (tj. klirensem 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. klirensem kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u pacjentów ze zmniejszona objętością krwi krążącej
Przed zastosowaniem produktu Loreblok HCT należy skorygować zmniejszoną objętość krwi krążącej i (lub) zmniejszone stężenie sodu.

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

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

Dzieci i młodzież

Stosowanie u dzieci i młodzieży (< 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 (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).
Tabletki Loreblok HCT należy połykać popijając szklanką wody.
Loreblok HCT można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na losartan, pochodne sulfonamidów (jak hydrochlorotiazyd) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Oporna na leczenie hipokaliemia lub hiperkalcemia
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby; zastój żółci oraz 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 m^2) (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 losartanu z hydrochlorotiazydem i leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, substytutów soli zawierających potas lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększać stężenie potasu w surowicy krwi (np. produktów zawierających trimetoprim) (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.

Przeszczepienie nerki
Brak doświadczeń u pacjentów po niedawno przebytym 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 antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRAs) 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 AIIRA uważane jest za niezbędne. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie AIIRAs oraz, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)
Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) 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.

<u>Hydrochlorotiazyd</u>

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 wydzielania wewnętrznego
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 nadczynnością 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 moczanową. Ponieważ losartan powoduje zmniejszenie stężenia kwasu moczowego we krwi, zastosowany w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem zmniejsza wywołaną nim hiperurykemię.

Zaburzenia oka
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 zamkniętego 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.

Ostra toksyczność na układ oddechowy
Po przyjęciu hydrochlorotiazydu 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 hydrochlorotiazydu. 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.
Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

Zaburzenia czynności wątroby
Leki z grupy tiazydów należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępująca 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 przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry
W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. *non-melanoma skin cancer*) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. *basal cell carcinoma*) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. *squamous cell carcinoma*)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

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 układowego.

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, amilorydu), suplementów potasu, substytutów soli zawierających potas lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększyć stężenie potasu w surowicy krwi (np. produktów zawierających trimetoprim) może powodować zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi. Nie zaleca się 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.

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).

Inne substancje powodujące niedociśnienie, takie jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, baklofen, amifostyna: jednoczesne stosowanie z tymi lekami, które jako główne

działanie lub jako działanie niepożądane powodują obniżenie ciśnienia tętniczego, może zwiększyć ryzyko wystąpienia niedociśnienia.

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

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 hydrochlorotiazydu.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe
Działanie addytywne.

Kolestyramina i żywice kolestypolowe
Obecność żywic anionowymiennych utrudnia wchłanianie hydrochlorotiazydu. Pojedyncze dawki kolestyraminy lub żywic kolestypolowych wiążą hydrochlorotiazyd 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 allopurynol)
Może być konieczne dostosowanie dawkowania leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem, ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi. Może być konieczne zwiększenie dawkowanie probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne stosowanie z lekami z grupy tiazydów może zwiększyć częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

Leki przeciwcholinergiczne (np. atropina, biperyden)
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, hydrochlorotiazyd może zwiększać toksyczne działanie salicylanów na ośrodkowy układ nerwowy.

Metylodopa
Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej występującej podczas jednoczesnego stosowania hydrochlorotiazydu i metylodopy.

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 przeciwarytmicznymi) oraz z następującymi, powodującymi *torsades de pointes* (częstoskurcz komorowy) produktami leczniczymi (w tym niektórymi lekami przeciwarytmicznymi); hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym do wystąpienia *torsades de pointes* (częstoskurczu komorowego):
- leki przeciwarytmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid),
- leki przeciwarytmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutylid),
- niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna,
- trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol),
- inne (np beprydyl, cyzapryd, dyfemanil, erytromycyna IV, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, terfenadyna, winkamina podawana dożylnie).

Sole wapnia
Leki moczopędnie 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 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 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
Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRAs):

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRAs) podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRAs 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, 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 AIIRAs uważane jest za niezbędne. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie AIIRAs i, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie.

Narażenie na AIIRAs 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 AIIRAs od drugiego trymestru ciąży, zalecana jest ultradźwiękowa kontrola czynności nerek oraz czaszki.
Noworodki, których matki stosowały AIIRAs należy ściśle obserwować z powodu możliwości wystąpienia niedociśnienia (patrz też punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd:
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 maciczno-łożyskowy przepływ krwi i powodować działania niepożądane u płodu i noworodka, takie jak: żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość. Hydrochlorotiazydu 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. Hydrochlorotiazydu 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
Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRAs):
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 karmieniu noworodka lub wcześniaka.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

Bardzo często: ≥1/10
Często: ≥1/100 do <1/10
Niezbyt często: ≥1/1 000 do <1/100
Rzadko: ≥1/10 000 do < 1/1 000
Bardzo rzadko: <1/10 000
Częstość nieznana: (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 wątroby i dróg żółciowych
Rzadko: Zapalenie wątroby

Badania diagnostyczne
Rzadko: Hiperkaliemia, zwiększenie aktywności AlAT

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

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Niezbyt często: Niedokrwistość, plamica Schoenleina-Henocha, wybroczyny, hemoliza
Częstość nieznana: Małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego
Rzadko: Nadwrażliwość: reakcje anafilaktyczne; obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni powodujący niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka; u niektórych z tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy zgłaszano w przeszłości w związku z podaniem innych leków, np. inhibitorów ACE.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Niezbyt często: Anoreksja, dna

Zaburzenia psychiczne
Często: Bezsenność

Niezbyt często: Niepokój, zaburzenie lękowe, zaburzenie lękowe z napadami paniki, dezorientacja, depresja, niezwykłe 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
Częstość nieznana: Zaburzenia smaku.

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 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, brak możliwości wydalania kału
Częstość nieznana: Zapalenie trzustki

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 naczyniowe
Niezbyt często: Zapalenie naczyń krwionośnych
Częstość nieznana: Niedociśnienie ortostatyczne zależne od dawki

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
Często: Zaburzenie czynności nerek, niewydolność nerek
Niezbyt często: Oddawanie moczu w nocy, częste oddawanie moczu, zakażenie dróg moczowych

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
Niezbyt często: Zmniejszony popęd płciowy, zaburzenia erekcji i (lub) impotencja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Często: Osłabienie, zmęczenie, ból w klatce piersiowej
Niezbyt często: Obrzęk twarzy, obrzęk, gorączka
Częstość nieznana: Objawy grypopodobne, złe samopoczucie

Badania diagnostyczne
Często: Hiperkaliemia, nieznaczne zmniejszenie wartości hematokrytu i stężenia hemoglobiny, hipoglikemia
Niezbyt często: Nieznaczne zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi
Bardzo rzadko: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny.
Częstość nieznana: Hiponatremia

Hydrochlorotiazyd

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)
Częstość nieznana: Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy 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 krótkowzroczność, 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: Żółtaczka (cholestaza wewnątrzwątrobowa), zapalenie trzustki

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Niezbyt często: Nadwrażliwość na światło, pokrzywka, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka
Częstość nieznana: Toczeń rumieniowaty skórny

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 naparstnicy, 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-Hydrochlorotiazyd
Wykazano, że substancje czynne produktu leczniczego Loreblok HCT działają addycyjnie i zmniejszają ciśnienie 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 i 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 zwiększające wydalanie kwasu moczowego z moczem. Stwierdzono, że hydrochlorotiazyd powoduje umiarkowane zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy; leczenie skojarzone losartanu i hydrochlorotiazydu zmniejsza hiperurykemię spowodowaną przez lek moczopędny.

Działanie przeciwnadciśnieniowe pojedynczej dawki losartanu z hydrochlorotiazydem 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 z hydrochlorotiazydem nie wywierało istotnego klinicznie wpływu na częstość akcji serca. W badaniach klinicznych, po 12 tygodniach stosowania 50 mg losartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu zmniejszenie rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej wynosiło średnio do 13,2 mmHg.

Produkt leczniczy Loreblok HCT skutecznie zmniejsza ciśnienie krwi u mężczyzn i kobiet, osób rasy czarnej i osób innych ras oraz u pacjentów młodszych (< 65 lat) i starszych (≥ 65 lat) oraz jest skuteczny w leczeniu wszystkich stopni nadciśnienia.

Losartan

Losartan jest syntetycznym, stosowanym doustnie antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT_1). Angiotensyna II, substancja o silnym działaniu zwężającym naczynia krwionośne jest głównym czynnym hormonem układu renina-angiotensyna oraz ważnym czynnikiem biorącym udział w patofizjologii nadciśnienia tętniczego. Angiotensyna II wiąże się z receptorami AT_1 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 AT_1. Zarówno losartan, jak i jego farmakologicznie czynny metabolit, kwas karboksylowy (E-3174), blokują *in vitro* oraz *in vivo* wszystkie istotne fizjologicznie działania angiotensyny II, niezależnie od 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.

Działanie farmakodynamiczne

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 AT_1 niż do receptora AT_2. Czynny metabolit jest 10 do 40 razy bardziej aktywny niż losartan, porównując takie same masy obu substancji.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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 hydrochlorotiazydem była podobna i była znacząco mniejsza niż w grupie pacjentów leczonych inhibitorem ACE. Ponadto w ogólnej analizie 16 badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą, z udziałem 4131 pacjentów, częstość spontanicznego zgłaszania kaszlu w grupie pacjentów leczonych losartanem była podobna (3,1%) jak w grupie pacjentów leczonych placebo (2,6%) lub w grupie przyjmującej hydrochlorotiazyd (4,1%), podczas gdy w grupie pacjentów leczonych inhibitorem ACE wynosiła 8,8%.

U pacjentów z nadciśnieniem i białkomoczem bez współistniejącej cukrzycy, podawanie losartanu potasowego powodowało istotne zmniejszenie białkomoczu 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 atenololem, wśród pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy złożony punk końcowy. Było to głównie wynikiem zmniejszenia częstość występowania udaru mózgu. Leczenie losartanem zmniejszało ryzyko udaru mózgu o 25% w porównaniu z atenololem (p=0,001, 95% przedział ufności 0,63-0,89). Częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawału mięśnia sercowego nie różniły się znacząco w leczonych grupach.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)
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 Nefropathy 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

Hydrochlorotiazyd jest lekiem moczopędnym z grupy tiazydów. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego leków moczopędnych z grupy tiazydów nie jest całkowicie poznany. Tiazydy wpływają na mechanizm wchłaniania zwrotnego elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków w przybliżeniu w równoważnych ilościach. Moczopędne działanie hydrochlorotiazydu 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.
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.

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 ≥50 000 mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95% CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95% CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek (~100 000 mg) (patrz również punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Losartan
Po podaniu doustnym losartan jest dobrze wchłaniany i 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 ^{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 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 hydrochlorotiazydu 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 badaniach farmakokinetycznych nie wykazano różnicy pomiędzy wartościami AUC dla losartanu w grupie zdrowych osób płci męskiej z Japonii i w grupie spoza Japonii. Wydaje się natomiast, że taka różnica istnieje w przypadku wartości AUC dla metabolitu w postaci kwasu karboksylowego (E-3174) z ekspozycją u mieszkańców Japonii około 1,5 razy większą od ekspozycji u osób spoza Japonii. Znaczenie kliniczne tych wyników jest nieznane.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne wynikające z ogólnych badań farmakologicznych, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi. Możliwość działania toksycznego skojarzenia losartan u i hydrochlorotiazydu 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 głownie wywoływane przez losartan. Podawanie skojarzenia losartanu i hydrochlorotiazydu 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 hydrochlorotiazydu. Obserwowano toksyczne działanie na płody u szczurów, którego dowodem jest nieznaczne zwiększenie nadliczbowych żeber w pokoleniu F_1, 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

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

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

27.01.2023