

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Losartan/Hydrochlorothiazid STADA 50 mg/12,5 mg
Losartan/Hydrochlorothiazid STADA 100 mg/25 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Losartan/Hydrochlorothiazid STADA 50 mg/12,5 mg

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg draselnej soli losartanu, čo zodpovedá 45,76 mg losartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 115,80 mg monohydrátu laktózy.

Losartan/Hydrochlorothiazid STADA 100 mg/25 mg

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg draselnej soli losartanu, čo zodpovedá 91,52 mg losartanu a 25 mg hydrochlórtiazidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 231,60 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Losartan/Hydrochlorothiazid STADA 50 mg/12,5 mg

Biele okrúhle tablety.

Losartan/Hydrochlorothiazid STADA 100 mg/25 mg

Biele podlhovasté tablety s deliacou ryhou.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Losartan/Hydrochlorothiazid STADA je indikovaný na liečbu esenciálnej hypertenzie u pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný samotným losartanom alebo hydrochlórtiazidom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Hypertenzia

Losartan a hydrochlórtiazid nie je určený na použitie ako počiatočná terapia, ale u pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný samotnou draselnou soľou losartanu alebo hydrochlórtiazidom.

Odporúča sa titrácia dávky s jednotlivými zložkami (losartan a hydrochlórtiazid).

Ak je to klinicky vhodné, u pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný, je možné zvážiť priamu zmenu z monoterapie na fixnú kombináciu.

Zvyčajná udržiavacia dávka losartanu/hydrochlórtiazidu je jedna tableta 50 mg/12,5 mg jedenkrát denne. Pacientom, ktorí neodpovedajú adekvátne na losartanu/hydrochlórtiazid 50 mg/12,5 mg, možno zvýšiť dávku na jednu tabletu losartanu/hydrochlórtiazidu 100 mg/25 mg jedenkrát denne. Maximálna dávka je jedna tableta losartanu/hydrochlórtiazidu 100 mg/25 mg jedenkrát denne.

Vo všeobecnosti sa antihypertenzný účinok dosiahne v priebehu troch až štyroch týždňov od začiatku liečby.

Použitie u pacientov s poruchou funkcie obličiek a hemodialyzovaných pacientov

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (t.j. klírens kreatinínu 30-50 ml/min) nie je potrebná úprava počiatočnej dávky. Tablety s losartanom/hydrochlórtiazidom sa neodporúčajú u hemodialyzovaných pacientov. Tablety s losartanom/hydrochlórtiazidom sa nesmú používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (t.j. klírens kreatinínu <30 ml/min) (pozri časť 4.3).

Použitie u pacientov s depléciou intravaskulárneho objemu

Deplécia objemu a/alebo sodíka sa má pred podávaním tabliet s losartanom/hydrochlórtiazidom korigovať.

Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene

Losartan/hydrochlórtiazid je u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Použitie u starších ľudí

U starších ľudí nie je zvyčajne potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

Nie sú žiadne skúsenosti u detí a dospelých. Preto sa losartan/hydrochlórtiazid nemá podávať deťom a dospelým.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Losartan/hydrochlórtiazid filmom obalené tablety sa majú užívať celé (nežuvať) jedenkrát denne a zapíť pohárom vody.

Losartan/hydrochlórtiazid sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Losartan/hydrochlórtiazid možno podávať spolu s inými antihypertenzívami (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá, na látky odvodené od sulfónamidov (ako je hydrochlórtiazid) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Hypokaliémia alebo hyperkalcémia rezistentná na liečbu.
- Ťažká porucha funkcie pečene, cholestáza a obštrukčné ochorenia žlčových ciest.
- Refraktérna hyponatriémia.
- Symptomatická hyperurikémia/dna.
- 2. a 3. trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Ťažká porucha funkcie obličiek (t.j. klírens kreatinínu < 30 ml/min).
- Anúria.
- Súbežné používanie losartanu/hydrochlórtiazidu s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Losartan

Angioedém

Pacienti s angioedémom (opuch tváre, pier, hrdla a/alebo jazyka) v anamnéze sa majú starostlivo sledovať (pozri časť 4.8).

Hypotenzia a deplécia intravaskulárneho objemu

U pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka z dôvodu prudkej liečby diuretikami, následkom obmedzenia príjmu soli v strave, hnačky alebo vracania sa môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia, obzvlášť po prvej dávke. Takéto stavy sa majú korigovať pred podaním tabliet losartan/hydrochlórtiazid (pozri časti 4.2 a 4.3).

Nerovnováhy elektrolytov

Nerovnováhy elektrolytov sú časté u pacientov s poruchou funkcie obličiek s diabetom alebo bez diabetu a majú sa liečiť. Preto sa majú pozorne sledovať plazmatické koncentrácie draslíka a hodnoty klírensu kreatinínu, obzvlášť starostlivo majú byť monitorovaní pacienti so srdcovým zlyhaním a klírensom kreatinínu medzi 30-50 ml/min.

Súbežné používanie draslík šetriacich diuretík, suplementov draslíka a náhrad solí obsahujúcich draslík s losartanom/hydrochlórtiazidom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie pečene

Na základe farmakokinetických údajov, ktoré poukazujú na signifikantne zvýšené plazmatické koncentrácie losartanu u cirhotických pacientov, sa má losartan/hydrochlórtiazid používať u pacientov s miernou až stredne ťažkou hepatálnou poruchou v anamnéze s opatnosťou. U pacientov s ťažkou hepatálnou poruchou nie je žiadna terapeutická skúsenosť s losartanom. Preto je losartan/hydrochlórtiazid u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene kontraindikovaný (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

V dôsledku inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón boli hlásené zmeny vo funkcii obličiek vrátane zlyhania obličiek (najmä u pacientov, u ktorých funkcia obličiek závisí od systému renín-angiotenzín-aldosterón, ako sú pacienti s ťažkou srdcovou nedostatočnosťou alebo pacienti s už existujúcou renálnou dysfunkciou).

Tak ako u iných liekov, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, boli u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárnej obličky hlásené zvýšenia močoviny v krvi a kreatinínu v sére; tieto zmeny renálnej funkcie môžu byť po vysadení liečby reverzibilné. U pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárnej obličky sa má losartan používať s opatnosťou.

Transplantácia obličky

Nie sú žiadne skúsenosti u pacientov s nedávnou transplantáciou obličky.

Primárny hyperaldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom spravidla nereagujú na antihypertenzíva účinkujúce prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Preto sa použitie tabliet losartan/hydrochlórtiazid neodporúča.

Koronárna choroba srdca a cerebrovaskulárne ochorenie

Tak ako pri iných antihypertenzívach, enormné zníženie krvného tlaku u pacientov s ischemickým kardiovaskulárnym a cerebrovaskulárnym ochorením by mohlo viesť k infarktu myokardu alebo mozgovej príhode.

Srdcové zlyhanie

U pacientov so srdcovým zlyhaním s poruchou funkcie obličiek alebo bez poruchy funkcie obličiek je tak ako pri iných liekoch, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzínový systém, riziko vzniku ťažkej arteriálnej hypotenzie a (často akútnej) poruchy funkcie obličiek.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri iných vazodilatanciách, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou je potrebná osobitná opatrnosť.

Etnické rozdiely

Podľa pozorovaní inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín, losartan a iné antagonisy angiotenzínu sú očividne menej účinné pri znižovaní krvného tlaku u černochoch ako u ľudí s inou farbou pleti, potenciálne z dôvodu vyššej prevalencie nízkych hladín renínu v populácii hypertenzných pacientov čiernej pleti.

Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu II (AIIIRA) sa nemajú začať užívať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračujúca liečba AIIIRA považovaná za nevyhnutnú, pacientky plánujúce otehotnieť majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil na použitie v gravidite. Ak je už gravidita diagnostikovaná, liečba AIIIRA sa má okamžite prerušiť a ak je to vhodné, má sa nasadiť alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Hydrochlórtiazid

Hypotenzia a nerovnováha elektrolytov/tekutín

Tak ako pri každej antihypertenznej liečbe, u niektorých pacientov sa môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. U pacientov sa majú sledovať klinické príznaky nerovnováhy tekutín alebo elektrolytov, napr. deplécia objemu, hyponatriémia, hypochloremická alkalóza, hypomagneziémia alebo hypokaliémia, ku ktorým môže dôjsť počas pridruženej hnačky alebo vracania. U týchto pacientov sa majú vo vhodných intervaloch periodicky stanovovať elektrolyty v sére. U edematózných pacientov môže dôjsť v horúcom počasí k dlučnej hyponatriémii.

Metabolické a endokrinné účinky

Liečba tiazidmi môže porušiť glukózovú toleranciu. Môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetík vrátane inzulínu (pozri časť 4.5). Počas liečby tiazidmi sa môže manifestovať latentný diabetes mellitus.

Tiazidy môžu znížiť exkréciu kalcia močom a môžu zapríčiniť intermitentné a mierne zvýšenie vápnika v sére. Výrazná hyperkalcémia môže byť dôkazom latentného hyperparatyreoidizmu. Pred uskutočnením testu funkcie prístitnej žľazy sa majú tiazidy vysadiť.

Terapia tiazidovými diuretikami môže byť spojená so zvýšením hladín cholesterolu a triglyceridov.

Terapia tiazidmi môže u niektorých pacientov vyvolať hyperurikémiu a/alebo dnu. Pretože losartan znižuje kyselinu močovú, v kombinácii s hydrochlórtiazidom tlmí hyperurikémiu navodenú diuretikom.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene alebo s progresívnym ochorením pečene sa majú tiazidy používať s opatnosťou, keďže môžu spôsobiť intrahepatálnu cholestázu, a keďže malé zmeny rovnováhy tekutín a elektrolytov môžu vyvolať pečeneňovú kómu. Losartan/hydrochlórtiazid je u pacientov s ťažkou poruchou funkcie kontraindikovaný (pozri časti 4.3 a 5.2).

Nemelanómová rakovina kože

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (hydrochlorothiazide, HCTZ). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.

Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko kožnej rakoviny. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Medzi príznaky patrí akútny nástup zníženej ostrosti zraku alebo bolesť oka a zvyčajne sa vyskytujú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov od začiatku liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je čo najrýchlejšie prerušiť užívanie lieku. Ak vnútroočný tlak zostáva nekontrolovaný, bude potrebné zvážiť rýchle lekárske alebo chirurgické ošetrovanie. Medzi rizikové faktory rozvoja glaukómu s uzavretým uhlom môže patriť anamnéza alergie na sulfonamid alebo penicilín.

Iné

U pacientov užívajúcich tiazidy sa môžu vyskytnúť reakcie precitlivenosti bez ohľadu na anamnézu alergie alebo bronchiálnej astmy. Pri užívaní tiazidov bola hlásená exacerbácia alebo aktivácia systémového lupusu erythematosus.

Akútna respiračná toxicita

Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. K počiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, Losartan/Hydrochlorothiazid STADA sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

Pomocná látka

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Losartan

Zistilo sa, že rifampicín a flukonazol znižujú hladiny aktívneho metabolitu. Klinické dôsledky týchto interakcií sa nehodnotili.

Tak ako pri iných liekoch, ktoré blokujú angiotenzín II alebo jeho účinky, súbežné užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktónu, triamterénu, amiloridu), suplementov draslíka alebo náhrad solí obsahujúcich draslík môže viesť k zvýšeniu draslíka v sére. Súbežné užívanie sa neodporúča.

Tak ako pri iných liekoch, ktoré ovplyvňujú vylučovanie sodíka, môže dôjsť k zníženiu exkrécie lítia. Preto, ak majú byť s antagonistami receptora angiotenzínu II súbežne podávané soli lítia, majú sa starostlivo monitorovať hladiny lítia v sére.

Keď sa antagonizujú angiotenzínu II podávajú zároveň s nesteroidovými protizápalovými liekmi (NSA, t.j. selektívnymi inhibítormi COX-2, kyselinou acetylsalicylovou v protizápalových dávkach a neselektívnymi NSA), môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku. Súbežné použitie antagonistov angiotenzínu II alebo diuretík a NSA môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnej funkcie vrátane možného akútneho renálneho zlyhania a zvýšenia draslíka v sére, obzvlášť u pacientov s preexistujúcou slabou renálnou funkciou. Táto kombinácia sa má podávať s opatrnosťou, zvlášť u starších pacientov. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní a po nasadení súbežnej liečby a následne v pravidelných intervaloch sa má zväziť monitorovanie renálnej funkcie.

U niektorých pacientov s poškodenou renálnou funkciou, ktorí sú liečení nesteroidnými antiflogistikami vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2, môže súbežné podávanie s antagonistami receptora angiotenzínu II viesť k ďalšiemu zhoršeniu renálnej funkcie. Tieto účinky sú zvyčajne reverzibilné.

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Iné látky vyvolávajúce hypotenziu, ako sú tricyklické antidepresíva, antipsychotiká, baklofén, amifostín: súbežné použitie s týmito liekmi, ktoré znižujú krvný tlak ako hlavný alebo vedľajší účinok, môže zvýšiť riziko hypotenzie.

Hydrochlórtiazid

Pri súbežnom podávaní môžu nasledovné lieky interagovať s tiazidovými diuretikami:

Alkohol, barbituráty, omamné látky alebo antidepresíva
Môže dôjsť k zosilneniu ortostatickej hypotenzie.

Antidiabetiká (perorálne lieky a inzulín)

Liečba tiazidom môže ovplyvniť toleranciu glukózy. Môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetika. Metformín sa má používať s opatrnosťou z dôvodu rizika laktátovej acidózy, navodenej možným zlyhaním renálnej funkcie, spojeným s hydrochlórtiazidom.

Iné antihypertenzíva
Aditívny účinok.

Cholestyramín a kolestipolové živice

V prítomnosti aniónomeničových živíc dochádza k zhoršeniu absorpcie hydrochlórtiazidu. Jednotlivé dávky cholestyramínových alebo kolestipolových živíc viažu hydrochlórtiazid a znižujú jeho absorpciu z gastrointestinálneho traktu až o 85 percent pri cholestyramíne a o 43 percent pri kolestipolových živiciach.

Kortikosteroidy, ACTH

Zintenzívnenie deplécie elektrolytov, najmä hypokaliémie.

Presorické amíny (napr. adrenalín)

Možné zníženie odpovede na presorické amíny, ale nie natoľko, aby sa znemožnilo ich použitie.

Nedepolarizujúce myorelaxanciá (napr. tubokurarín)

Možné zvýšenie odpovede na myorelaxans.

Lítium

Diuretiká znižujú renálny klírens lítia a zvyšujú riziko lítiovej toxicity; súčasné užívanie sa neodporúča.

Lieky používané na liečbu dny (probenecid, sulfinpyrazón a alopurinol)

Môže byť potrebná úprava dávkovania urikozurík, pretože hydrochlórtiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšenie dávky probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súbežné podávanie tiazidu môže zvýšiť výskyt reakcií precitlivenosti na alopurinol.

Anticholinergiká (napr. atropín, biperidín)

Zvýšenie biologickej dostupnosti diuretík tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdňovania žalúdka.

Cytotoxické lieky (napr. cyklofosfamid, metotrexát)

Tiazidy môžu znížiť renálnu exkréciu cytotoxických liekov a zosilňovať ich myelosupresívne účinky.

Salicyláty

V prípade vysokých dávok salicylátov môže hydrochlórtiazid zväčšiť toxický účinok salicylátov na centrálny nervový systém.

Metyldopa

Pri súbežnom použití hydrochlórtiazidu a metyldopy sa vyskytli ojedinelé hlásenia hemolytickej anémie.

Cyklosporín

Súbežná liečba cyklosporínom môže zvýšiť riziko hyperurikémie a komplikácií ako pri dne.

Srdcové glykozidy

Tiazidom vyvolaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia môže podporovať nástup digitalisom vyvolaných srdcových arytmií.

Lieky, ktoré sú ovplyvnené poruchami draslíka v sére

Pri podávaní losartanu/hydrochlórtiazidu s liekmi, ktoré sú ovplyvnené poruchami draslíka v sére (napr. srdcovými glykozidmi a antiarytmikami) a pri nasledovných liekoch vyvolávajúcich *torsades de pointes* (ventrikulárnu tachykardiu) (vrátane niektorých antiarytmík), keďže hypokaliémia je predispozičným faktorom *torsades de pointes* (ventrikulárnej tachykardie), sa odporúča pravidelné monitorovanie draslíka v sére a EKG:

- antiarytmiká triedy Ia (napr. chinidín, hydrochinidín, dizopyramid),
- antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- niektoré antipsychotiká (napr. tioridazín, chlórpromazín, levomepromazín, trifluoperazín, cyamemazín, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimoqid, haloperidol, droperidol),
- iné (napr. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycín i.v., halofantrín, mizolastín, pentamidín, terfenadín, vinkamín i.v.).

Soli vápnika

Tiazidové diuretiká môžu v dôsledku zníženia exkrécie zvýšiť hladiny vápnika v sére. Ak je nutné predpísať suplementy vápnika, majú sa monitorovať hladiny vápnika v sére a dávka vápnika sa má podľa nich upraviť.

Interakcie s laboratórnymi vyšetreniami

Vzhľadom na svoje účinky na metabolizmus vápnika môžu tiazidy interferovať s testmi funkcie prištítnej žľazy (pozri časť 4.4).

Karbamazepín

Riziko symptomatickej hyponatriémie. Vyžaduje sa klinické a biologické monitorovanie.

Kontrastná jódová látka

V prípade diuretikami navodenej dehydratácie je zvýšené riziko akútneho renálneho zlyhania, obzvlášť pri vysokých dávkach jódovej látky.

Pacienti majú byť pred podaním rehydratovaní.

Amfotericín B (parenterálny), kortikosteroidy, ACTH, stimulačné laxatíva alebo kyselina glycyrrhizínová (z koreňa sladovky hladkoplodej).

Hydrochlórtiazid môže umocniť nerovnováhu elektrolytov, predovšetkým hypokaliémiu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu II (AIIRA)

Podávanie antagonistov receptora angiotenzínu II (AIIRA) sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRA je kontraindikované počas 2. a 3. trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz rizika teratogenity po expozícii ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nemožno vylúčiť. Hoci neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku pri inhibítoroch receptora angiotenzínu II (AIIRA), pre túto skupinu liekov môžu existovať podobné riziká. Pokiaľ nie je pokračujúca liečba AIIRA považovaná za nevyhnutnú, pacientky plánujúce otehotnieť majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Ak je už gravidita diagnostikovaná, terapia AIIRA sa má okamžite prerušiť a ak je to vhodné, má sa nasadiť alternatívna terapia.

Je známe, že expozícia liečbe AIIRA počas druhého a tretieho trimestra gravidity spôsobuje u ľudí fetotoxicitu (zníženie renálnej funkcie, oligohydramnión, retardáciu osifikácie lebky) a toxicitu u novorodenca (zlyhanie obličiek, hypotenziu, hyperkaliémiu) (pozri časť 5.3).

Ak sa expozícia AIIRA vyskytovala od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvuková kontrola funkcie obličiek a lebky.

Dojčatá, ktorých matky užívali AIIRA, sa majú starostlivo sledovať pre možnosť hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Hydrochlórtiazid

S hydrochlórtiazidom počas gravidity sú obmedzené skúsenosti, najmä počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách nie sú dostatočné.

Hydrochlórtiazid prechádza placentou. Na základe farmakologického mechanizmu pôsobenia hydrochlórtiazidu môže jeho použitie počas druhého a tretieho trimestra zhoršiť fetálno-placentárnu perfúziu a môže spôsobiť fetálne a neonatálne účinky, ako je ikterus, poruchy rovnováhy elektrolytov a trombocytopenia.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na gestačný edém, gestačnú hypertenziu alebo preeklampsiu vzhľadom na riziko zníženého objemu plazmy a placentárnu hypoperfúziu bez prospešného účinku na priebeh ochorenia.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na esenciálnu hypertenziu u gravidných žien s výnimkou zriedkavých situácií, pri ktorých nemožno použiť inú liečbu.

Dojčenie

Antagonisty receptora angiotenzínu II (AIIRA):

Keďže nie sú k dispozícii informácie o používaní losartanu/hydrochlórtiazidu počas dojčenia, používanie losartanu/hydrochlórtiazidu sa počas dojčenia neodporúča. Vhodnejšie sú iné lieky s lepšie

stanoveným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä pri dojčení novorodenca alebo nedonoseného novorodenca.

Hydrochlórtiazid

Hydrochlórtiazid sa vylučuje v malých množstvách do materského mlieka ľudí. Tiazidy vo vysokých dávkach spôsobujú intenzívnu diurézu, čím môžu zabrániť tvorbe mlieka. Používanie losartanu/hydrochlórtiazidu počas dojčenia sa neodporúča. Ak sa losartan/hydrochlórtiazid používa počas dojčenia, dávky majú byť čo najnižšie.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o reakciách na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je však potrebné mať na zreteli, že pri užívaní antihypertenznej terapie môže niekedy dôjsť k závratu alebo ospalivosti, obzvlášť na začiatku liečby alebo pri zvýšení dávky, ako aj pri interakciách s alkoholom.

4.8 Nežiaduce účinky

Doleuvedené nežiaduce reakcie sú náležite klasifikované podľa triedy orgánových systémov a frekvencií podľa nasledovnej konvencie:

| | |
|------------------|--------------------------------------|
| veľmi časté: | $\geq 1/10$ |
| časté: | $\geq 1/100$ až $< 1/10$ |
| menej časté: | $\geq 1/1\ 000$ až $\leq 1/100$ |
| zriedkavé: | $\geq 1/10\ 000$ až $\leq 1/1\ 000$ |
| veľmi zriedkavé: | $\leq 1/10\ 000$ |
| neznáme: | z dostupných údajov nemožno stanoviť |

V klinických skúškach s draselnou soľou losartanu a hydrochlórtiazidom sa nepozorovali žiadne nežiaduce reakcie charakteristické pre túto kombináciu liečiv. Nežiaduce reakcie boli obmedzené na tie, ktoré sa už predtým pozorovali pri draselnej soli losartanu a/alebo hydrochlórtiazide.

V kontrolovaných klinických skúškach esenciálnej hypertenzie bol závrat jedinou hlásenou s liekom súvisiacou nežiaducou reakciou, ktorej incidencia bola vyššia ako pri placebe u 1 % alebo viac pacientov liečených losartanom a hydrochlórtiazidom.

Okrem týchto účinkov boli po uvedení lieku na trh hlásené nasledovné ďalšie nežiaduce reakcie:

Poruchy pečene a žľových ciest

Zriedkavé: hepatitída.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Zriedkavé: hyperkaliémia, zvýšenie ALT.

Nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali pri jednej zo zložiek lieku a môžu byť potenciálnymi nežiaducimi reakciami pri draselnej soli losartanu/hydrochlórtiazide, sú nasledovné:

Losartan

Nasledovné nežiaduce účinky boli hlásené s losartanom v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh:

Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté: anémia, Henochova-Schönleinova purpura, ekchymóza, hemolýza

Neznáme: trombocytopenia

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: hypersenzitivita: anafylaktické reakcie, angioedém, vrátane opuchu hrtana a hlasiviek spôsobujúce dýchacie obštrukcie a/alebo opuch tváre, pier, hltana a/alebo jazyka; u niektorých z týchto pacientov bol v minulosti hlásený angioedém v súvislosti s podávaním iných liekov, vrátane ACE inhibítorov

Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté: anorexia, dna

Psychické poruchy

Časté: insomnie

Menej časté: úzkosť, úzkostná porucha, panická porucha, zmätenosť, depresia, abnormálne sny, porucha spánku, somnolencia, zhoršenie pamäti

Poruchy nervového systému

Časté: bolesť hlavy, závrat

Menej časté: nervozita, parestézia, periférna neuropatia, tremor, migréna, synkopa

Neznáme: dysgeúzia

Poruchy oka

Menej časté: rozmazané videnie, pálenie/pichanie v oku, konjunktivitída, zníženie zrakovej ostrosti

Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté: vertigo, tinnitus

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: hypotenzia, ortostatická hypotenzia, sternalgia, angína pectoris, AV blok II. stupňa, cerebrovaskulárna príhoda, infarkt myokardu, palpitácia, arytmie (atriálne fibrilácie, sínusová bradykardia, tachykardia, ventrikulárna tachykardia, ventrikulárna fibrilácia)

Poruchy ciev

Menej časté: vaskulitída

Neznáme: ortostatické účinky závislé od dávky

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: kašeľ, infekcia horných dýchacích ciest, nazálna kongescia, sínusitída, ochorenie sínusov

Menej časté: faryngeálny dyskomfort, faryngitída, laryngitída, dyspnoe, bronchitída, epistaxa, rinitída, respiračná kongescia

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: bolesť brucha, nauzea, hnačka, dyspepsia

Menej časté: krátkodobá zápcha, bolesť zubov, sucho v ústach, plynatosť, gastritída, vracanie, zápcha

Neznáme: pankreatitída

Poruchy pečene a žlčových ciest

Neznáme: abnormality funkcie pečene

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: alopecia, dermatitída, suchá koža, erytém, pocit návalu horúčavy, fotosenzitivita, pruritus, vyrážky, urtikária, potenie

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: svalový kŕč, bolesť chrbta, bolesť nohy, myalgia

Menej časté: bolesť ramena, opuch kĺbu, bolesť v kolene, muskuloskeletálna bolesť, bolesť v pleci, stuhnutosť, artralgia, artritída, koxalgia, fibromyalgia, svalová slabosť

Neznáme: rabdomyolýza

Poruchy obličiek a močových ciest

Časté: porucha funkcie obličiek, zlyhávanie obličiek
Menej časté: noktúria, časté močenie, infekcia močových ciest.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté: znížené libido, erektilná dysfunkcia/impotencia.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: asténia, únava, bolesť v hrudníku

Menej časté: edém tváre, edém, horúčka

Neznáme: príznaky podobné chrípke, malátnosť

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Časté: hyperkaliémia, mierne zníženie hematokritu a hemoglobínu, hypoglykémia

Menej časté: mierne zvýšenie hladiny močoviny a kreatinínu v sére

Veľmi zriedkavé: zvýšenie hepatálnych enzýmov a bilirubínu

Neznáme: hyponatriémia

Hydrochlórtiazid

Benigne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

Neznáme: Nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)

Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté: agranulocytóza, aplastická anémia, hemolytická anémia, leukopénia, purpura, trombocytopénia

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: anafylaktická reakcia

Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté: anorexia, hyperglykémia, hyperurikémia, hypokaliémia, hyponatriémia

Psychické poruchy

Menej časté: insomnia

Poruchy nervového systému

Časté: cefalalgia

Poruchy oka

Menej časté: prechodné rozmazané videnie, xantopsia

Neznáme: choroidálna efúzia, akútny glaukóm s uzavretým uhlom

Poruchy ciev

Menej časté: nekrotizujúca angiitída (vaskulitída, kožná vaskulitída)

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: ťažkosti s dýchaním, vrátane pneumonitídy a edému pľúc

Veľmi zriedkavé: syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Menej časté: sialoadenitída, spazmy, podráždenie žalúdka, nauzea, vracanie, hnačka, zápcha

Poruchy pečene a žlčových ciest

Menej časté: ikterus (intrahepatálna cholestáza), pankreatitída

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: fotosenzitivita, urtikária, toxická epidermálna nekrolýza

Neznáme: kožný lupus erythematosus

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Menej časté: svalové kŕče

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté: glykózúria, intersticiálna nefritída, renálna dysfunkcia, renálne zlyhanie

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté: horúčka, závrat

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

O liečbe predávkovania losartanom/hydrochlórtiazidom nie sú k dispozícii žiadne špecifické údaje. Liečba je symptomatická a podporná. Terapia losartanom/hydrochlórtiazidom sa má prerušiť a pacient má byť starostlivo monitorovaný. Medzi odporúčané opatrenia patrí vyvolanie vracania, ak bol liek užitý nedávno a korekcia dehydratácie, nerovnováhy elektrolytov, hepatálnej kómy a hypotenzie štandardnými postupmi.

Losartan

K dispozícii sú obmedzené údaje o predávkovaní u ľudí. Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania by bola hypotenzia a tachykardia; k bradykardii by mohlo dôjsť následkom parasympatickej (vagovej) stimulácie. Ak dôjde k symptomatickej hypotenzii, má sa nasadiť podporná liečba.

Losartan ani jeho aktívny metabolit sa nedajú odstrániť hemodialýzou.

Hydrochlórtiazid

Najčastejšími pozorovanými znakmi a príznakmi sú tie, ktoré sú zapríčinené depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia, hyponatriémia) a dehydratácia v dôsledku nadmernej diurézy. Ak bol podaný aj digitalis, môže hypokaliémia zvýrazniť srdcové arytmie.

Nebolo stanovené, do akej miery sa dá hydrochlórtiazid odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisty angiotenzínu a diuretiká
ATC kód: C09DA01

Losartan/hydrochlórtiazid

Preukázalo sa, že zložky losartanu/hydrochlórtiazidu majú aditívny účinok na znižovanie krvného tlaku, pričom znižujú krvný tlak vo väčšej miere ako jednotlivé zložky samostatne. Predpokladá sa, že tento účinok je výsledkom komplementárneho pôsobenia oboch zložiek. Ako dôsledok svojho

diuretického účinku, hydrochlórtiazid navyše zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu, zvyšuje sekréciu aldosterónu, znižuje hladiny draslíka v sére a zvyšuje hladiny angiotenzínu II. Podanie losartanu blokuje všetky fyziologicky relevantné účinky angiotenzínu II a prostredníctvom inhibície aldosterónu by mohlo viesť k zníženiu úbytku draslíka vyvolaného diuretikom.

Preukázalo sa, že losartan má mierny a prechodný urikosurický účinok. Zistilo sa, že hydrochlórtiazid spôsobuje mierne zvýšenia hladín kyseliny močovej; kombinácia losartanu a hydrochlórtiazidu vedie k zmierneniu hyperurikémie vyvolanej diuretikom.

Antihypertenzný účinok losartanu/hydrochlórtiazidu pretrváva počas 24 hodín. V klinických štúdiách trvajúcich minimálne jeden rok antihypertenzný účinok pri kontinuálnej liečbe pretrvával. Napriek významnému poklesu krvného tlaku podanie losartanu/hydrochlórtiazidu nemalo klinicky významný účinok na frekvenciu srdca. V klinických skúškach sa po 12 týždňoch liečby losartanom 50 mg/hydrochlórtiazidom 12,5 mg minimálny diastolický krvný tlak v sede znížil priemerne do 13,2 mmHg.

Losartan/hydrochlórtiazid je účinný pri znižovaní krvného tlaku u mužov a žien, černochoch a ostatných rás a u mladších (<65 rokov) a starších (≥65 rokov) pacientov a je účinný pri všetkých stupňoch hypertenzie.

Losartan

Losartan je synteticky vyrobený perorálny antagonist receptoru pre angiotenzín II (typ AT1). Angiotenzín II, silný vazokonstriktor, je primárny aktívny hormón renín-angiotenzínového systému a je dôležitým determinantom patofyziológie hypertenzie. Angiotenzín II sa viaže na AT1 receptor, ktorý sa nachádza v mnohých tkanivách (hladké svalstvo ciev, nadobličky, obličky a srdce) a vyvoláva niekoľko dôležitých biologických účinkov vrátane vazokonstrikcie a uvoľňovania aldosterónu. Angiotenzín II tiež stimuluje proliferáciu buniek hladkého svalu.

Losartan selektívne blokuje AT1 receptor. *In vitro* a *in vivo* losartan a jeho farmakologicky aktívny metabolit – karboxylová kyselina E-3174 blokujú všetky fyziologicky relevantné účinky angiotenzínu II, bez ohľadu na jeho zdroj alebo dráhu jeho syntézy.

Losartan nemá agonistický účinok, ani neblokuje iné hormonálne receptory alebo iónové kanály dôležité v kardiovaskulárnej regulácii. Okrem toho losartan neinhibuje ACE (kininázu II), enzým, ktorý degraduje bradykinín. Preto nedochádza k nárastu nežiaducich účinkov sprostredkovaných bradykinínom.

Odstránenie negatívnej spätnej väzby angiotenzínu II na sekréciu renínu vedie počas podávania losartanu ku zvýšeniu plazmatickej renínovej aktivity (PRA). Zvýšenie PRA vedie k zvýšeniu hladiny angiotenzínu II v plazme. Napriek týmto zvýšeniam zostáva antihypertenzný účinok a supresia koncentrácie plazmatického aldosterónu zachovaná, čo svedčí o účinnej blokáde receptoru angiotenzínu II. Po ukončení liečby losartanom hodnoty PRA a angiotenzínu II klesli v priebehu 3 dní na svoje východiskové hodnoty.

Losartan aj jeho hlavný aktívny metabolit majú oveľa väčšiu afinitu k AT1 receptoru než k AT2 receptoru. Na základe porovnania hmotností je aktívny metabolit 10- až 40-krát účinnejší ako losartan.

V štúdií osobitne navrhutej na stanovenie incidencie kašľa u pacientov liečených losartanom v porovnaní s pacientmi liečenými ACE inhibítormi bola incidencia kašľa hlásená pacientmi, ktorí užívali losartan alebo hydrochlórtiazid, podobná a bola významne nižšia ako u pacientov liečených ACE inhibítormi. Okrem toho, v celkovej analýze 16 dvojito zaslepených klinických skúšok u 4 131 pacientov bola incidencia spontánne hláseného kašľa u pacientov liečených losartanom podobná (3,1 %) ako u pacientov liečených placebo (2,6 %) alebo hydrochlórtiazidom (4,1 %), zatiaľ čo incidencia kašľa pri ACE inhibítormi bola 8,8 %.

U nediabetických hypertenzívnych pacientov s proteinúriou podávanie draselnej soli losartanu významne znižuje proteinúriu, frakčnú exkréciu albumínu a IgG. Losartan udržiava rýchlosť

glomerulárnej filtrácie a znižuje filtračnú frakciu. Losartan spravidla spôsobuje pokles kyseliny močovej v sére (zvyčajne $<0,4$ mg/dl), ktorý počas dlhodobej terapie pretrvával.

Losartan nemá účinok na autonómne reflexy a nemá trvalý účinok na plazmatický noradrenalin.

U pacientov so zlyhaním ľavej komory vyvolali 25 mg a 50 mg dávky losartanu pozitívne hemodynamické a neurohormonálne účinky charakterizované zvýšením kardiálneho indexu a poklesom tlaku v zaklínení pulmonálnych kapilár, poklesom systémovej vaskulárnej rezistencie, priemerného systémoveho arteriálneho tlaku a srdcového rytmu a znížením cirkulujúcich hladín aldosterónu a noradrenalinu.

Výskyt hypotenzie bol u týchto pacientov so zlyhaním srdca závislý od veľkosti dávky.

Štúdie hypertenzie

V kontrolovaných klinických štúdiách viedlo podávanie losartanu jedenkrát denne pacientom s miernou až stredne ťažkou esenciálnou hypertenziou ku štatisticky významnému poklesu systolického a diastolického krvného tlaku. Merania krvného tlaku 24 hodín po dávke v porovnaní s meraním 5-6 hodín po dávke preukázali zníženie krvného tlaku počas 24 hodín; pričom prirodzený denný rytmus zostal zachovaný. Zníženie krvného tlaku na konci dávkovacieho intervalu bolo 70-80 % oproti účinku pozorovanom 5-6 hodín po dávke.

Ukončenie liečby losartanom u hypertenzných pacientov nevedlo k prudkému zvýšeniu krvného tlaku (rebound fenomén). Napriek výraznému zníženiu krvného tlaku nemal losartan klinicky významný účinok na srdcový rytmus.

Losartan je rovnako účinný u mužov a žien a u mladších (pod 65 rokov) a starších hypertenzných pacientov.

Štúdia LIFE

Štúdia „Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension“ (LIFE) bola randomizovaná, trojito slepá, aktívne kontrolovaná štúdia s 9 193 pacientmi s hypertenziou vo veku 55 až 80 rokov s EKG-dokumentovanou hypertrofiou ľavej komory. Pacienti boli randomizovaní do skupín, v ktorých dostávali losartan 50 mg jedenkrát denne alebo atenolol 50 mg jedenkrát denne.

Ak sa nedosiahol cieľový krvný tlak ($<140/90$ mmHg), najskôr sa pridala hydrochlórtiazid (12,5 mg) a ak to bolo potrebné, dávka losartanu alebo atenololu sa následne zvýšila na 100 mg jedenkrát denne. Ak to bolo potrebné na dosiahnutie cieľového krvného tlaku, pridali sa iné antihypertenzíva okrem ACE inhibítorov, antagonistov angiotenzínu II alebo betablokátorov.

Priemerná dĺžka sledovania bola 4,8 roka.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola kompozitná kardiovaskulárna morbidita a mortalita hodnotená znížením kombinovanej incidencie kardiovaskulárnej smrti, cievnej mozgovej príhody a infarktu myokardu. V oboch skupinách došlo k významnému zníženiu krvného tlaku na porovnateľné hodnoty. U pacientov, ktorí dosiahli primárny kompozitný cieľový ukazovateľ, viedla liečba losartanom v porovnaní s atenololom k 13,0 % zníženiu rizika ($p=0,021$, 95 % interval spoľahlivosti 0,77-0,98). Toto bolo spôsobené predovšetkým znížením incidencie cievnej mozgovej príhody. Liečba losartanom znížila riziko vzniku cievnej mozgovej príhody v porovnaní s atenololom o 25 % ($p=0,001$, 95 % interval spoľahlivosti 0,63-0,89). Výskyt kardiovaskulárnej smrti a infarktu myokardu sa medzi týmito liečebnými skupinami významne nelíšil.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

Hydrochlórtiazid

Hydrochlórtiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzného účinku tiazidových diuretík nie je úplne známy. Tiazidy ovplyvňujú renálny tubulárny mechanizmus reabsorpcie elektrolytov, priamo zvyšujú exkréciu sodíka a chloridu v približne rovnakých množstvách. Diuretický účinok hydrochlórtiazidu znižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickú aktivitu renínu a zvyšuje sekréciu aldosterónu s následnými zvýšeniami úbytku draslíka a bikarbonátu v moči a zníženiami draslíka v sére. Renín-aldosterónové spojenie je sprostredkované angiotenzínom II, a preto má súbežné podávanie antagonistu receptora angiotenzínu II sklon k reverzii úbytku draslíka spojeného s tiazidovými diuretikami.

Po perorálnom užití dochádza k diuréze do 2 hodín, vrcholí približne po 4 hodinách a trvá približne 6 až 12 hodín, antihypertenzný účinok pretrváva až do 24 hodín.

Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdií sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 – 2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pre používanie vysokých dávok (~ 25 000 mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku (~ 100 000 mg) (pozri aj časť 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Losartan

Po perorálnom podaní sa losartan dobre absorbuje a podlieha metabolizmu prvého prechodu, pričom sa tvorí aktívny metabolit - karboxylová kyselina a iné neaktívne metabolity. Systémová biologická dostupnosť tabliet losartanu je približne 33 %. Priemerné maximálne koncentrácie losartanu sa

dosahujú za 1 hodinu a jeho aktívneho metabolitu za 3-4 hodiny. Podanie lieku so štandardizovaným jedlom nemalo žiadny klinicky významný účinok na profil plazmatických koncentrácií losartanu.

Distribúcia

Losartan

Losartan aj jeho aktívny metabolit sú ≥ 99 % viazané na plazmatické proteíny, predovšetkým na albumín. Distribučný objem losartanu je 34 litrov. Štúdie na potkanoch naznačujú, že losartan prechádza hematoencefalickou bariérou slabo alebo vôbec.

Hydrochlórtiazid

Hydrochlórtiazid prechádza placentárnou bariérou, ale neprechádza hematoencefalickou bariérou a vylučuje sa do materského mlieka.

Biotransformácia

Losartan

Približne 14 % intravenózne alebo perorálne podanej dávky losartanu sa mení na jeho aktívny metabolit. Po perorálnom a intravenóznom podaní ¹⁴C-značenej draselnej soli losartanu sa cirkulujúca rádioaktivita v plazme pripisuje predovšetkým losartanu a jeho aktívnemu metabolitu. Približne u jedného percenta sledovaných jedincov sa pozorovala minimálna premena losartanu na jeho aktívny metabolit.

Okrem aktívneho metabolitu sa tvoria aj neaktívne metabolity vrátane dvoch hlavných metabolitov vytvorených hydroxyláciou butylového postranného reťazca a menej významného metabolitu, N-2 tetrazolglukuronidu.

Eliminácia

Losartan

Plazmatický klírens losartanu je približne 600 ml/min a jeho aktívneho metabolitu 50 ml/min. Renálny klírens losartanu je približne 74 ml/min a jeho aktívneho metabolitu 26 ml/min. Po perorálnom podaní losartanu sa približne 4 % dávky vylúčia v nezmenenej forme v moči a približne 6 % dávky sa vylúči v moči vo forme aktívneho metabolitu. Pri perorálnych dávkach draselnej soli losartanu až do 200 mg je farmakokinetika losartanu a jeho aktívneho metabolitu lineárna.

Po perorálnom podaní klesajú plazmatické koncentrácie losartanu a jeho aktívneho metabolitu polyexponenciálne s konečným polčasom približne 2 hodiny pre losartan a 6-9 hodín pre jeho aktívny metabolit. Pri dávkovaní 100 mg jedenkrát denne sa ani losartan ani jeho aktívny metabolit v plazme signifikantne nekumulujú.

Na eliminácii losartanu a jeho metabolitov sa podieľa vylučovanie žľou aj močom. Po perorálnej dávke ¹⁴C-značeného losartanu u človeka sa približne 35 % rádioaktivity vylúči v moči a 58 % v stolici.

Hydrochlórtiazid

Hydrochlórtiazid sa nemetabolizuje, ale rýchlo sa vylučuje obličkami. Keď sa sledovali plazmatické hladiny minimálne 24 hodín, pozorovalo sa, že plazmatický polčas sa pohybuje medzi 5,6 a 14,8 hodinami. Najmenej 61 percent perorálnej dávky sa vylúči v nezmenenej forme do 24 hodín.

Charakteristiky u pacientov

Losartan/hydrochlórtiazid

Plazmatické koncentrácie losartanu a jeho aktívneho metabolitu a absorpcia hydrochlórtiazidu u starších hypertenzných ľudí sa signifikantne nelíšia v porovnaní s mladými hypertenznými pacientmi.

Losartan

Po perorálnom podaní u pacientov s miernou až stredne ťažkou alkoholickou cirhózou pečene boli plazmatické koncentrácie losartanu 5-násobne a jeho aktívneho metabolitu 1,7-násobne vyššie ako koncentrácie u mladých mužských dobrovoľníkov.

Farmakokinetické štúdie ukázali, že AUC losartanu u japonských a iných ako japonských zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia sa nelíši. Avšak AUC metabolitu kyseliny karboxylovej (E-3174) sa javí rozdielna medzi týmito dvoma skupinami, s približne 1,5-krát vyššou expozíciou u japonských dobrovoľníkov než u iných ako japonských dobrovoľníkov. Klinický význam týchto výsledkov nie je známy.

Losartan, ani jeho aktívny metabolit sa nedajú odstrániť hemodialýzou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií všeobecnej farmakológie, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Toxický potenciál kombinácie losartan/hydrochlórtiazid sa hodnotil v štúdiách chronickej toxicity trvajúcich až po dobu šiestich mesiacov po perorálnom podávaní u potkanov a psov a zmeny pozorované v týchto štúdiách s kombinovaným liekom boli spôsobené prevažne losartanovou zložkou. Podanie kombinácie losartan/hydrochlórtiazid vyvolalo pokles parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit), zvýšenie dusíka močoviny v sére, zníženie hmotnosti srdca (bez histologického korelátu) a gastrointestinálne zmeny (lézie na sliznici, vredy, erózie, hemorágie). U potkanov alebo králikov liečených kombináciou losartan/hydrochlórtiazid nebol žiadny dôkaz teratogenity. Keď boli samice potkanov liečené pred a počas gravidity, pozorovala sa toxicita plodu dokázaná miernym zvýšením nadpočetných rebier v generácii F1. Tak, ako sa pozorovalo v štúdiách so samotným losartanom, nežiaduce účinky na plod a novorodenca vrátane renálnej toxicity a smrti plodu sa vyskytli, keď boli gravidné potkany liečené kombináciou losartan/hydrochlórtiazid počas neskorého gestačného štádia a/alebo laktácie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:
laktóza, monohydrát
celulóza, mikrokryštalická
kukuričný škrob, predželatínovaný
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
stearát horečnatý

Filmový obal:
hypromelóza
makrogol 400
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC hliníkový blister

Losartan/Hydrochlorothiazid STADA 50 mg/12,5 mg

Veľkosť balenia: 7, 7x1 (blister s jednotlivými dávkami), 14, 14x1 (blister s jednotlivými dávkami), 28, 28x1 (blister s jednotlivými dávkami), 30, 30x1 (blister s jednotlivými dávkami), 56, 56x1 (blister s jednotlivými dávkami), 60, 60x1 (blister s jednotlivými dávkami), 90, 90x1 (blister s jednotlivými dávkami), 98, 98x1 (blister s jednotlivými dávkami), 112, 112x1 (blister s jednotlivými dávkami), 120, 120x1 (blister s jednotlivými dávkami), 126, 126x1 (blister s jednotlivými dávkami), 154, 154x1 (blister s jednotlivými dávkami), 196 a 196x1 (blister s jednotlivými dávkami) filmom obalených tabliet

Losartan/Hydrochlorothiazid STADA 100 mg/25 mg

Veľkosť balenia: 10, 10x1 (blister s jednotlivými dávkami), 28, 28x1 (blister s jednotlivými dávkami), 30, 30x1 (blister s jednotlivými dávkami), 56, 56x1 (blister s jednotlivými dávkami), 60, 60x1 (blister s jednotlivými dávkami), 98, 98x1 (blister s jednotlivými dávkami), 112, 112x1 (blister s jednotlivými dávkami), 120 a 120x1 (blister s jednotlivými dávkami) filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Losartan/Hydrochlorothiazid STADA 50 mg/12,5 mg: 58/0369/08-S
Losartan/Hydrochlorothiazid STADA 100 mg/25 mg: 58/0370/08-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

Losartan/Hydrochlorothiazid STADA 50 mg/12,5 mg: 31. júla 2008
Losartan/Hydrochlorothiazid STADA 100 mg/25 mg: 31. júla 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie:

Losartan/Hydrochlorothiazid STADA 50 mg/12,5 mg: 16. decembra 2016
Losartan/Hydrochlorothiazid STADA 100 mg/25 mg: 16. decembra 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2022