

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Losartan/Hydrochlorothiazide STADA Arzneimittel 50 mg/12,5 mg
Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg draselnej soli losartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 79 mg laktózy (ako monohydrát).

Losartan/Hydrochlorothiazide STADA Arzneimittel 100 mg/25 mg
Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg draselnej soli losartanu a 25 mg hydrochlórtiazidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 157,9 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Losartan/Hydrochlorothiazide STADA Arzneimittel 50 mg/12,5 mg
Okrúhle, tmavožlté, filmom obalené tablety s priemerom približne 8 mm.

Losartan/Hydrochlorothiazide STADA Arzneimittel 100 mg/25 mg
Okrúhle, bledožlté, filmom obalené tablety s priemerom približne 10,5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Losartan/Hydrochlorothiazide STADA Arzneimittel 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 sú určené na úvodnú liečbu, 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 lieku Losartan/Hydrochlorothiazide STADA Arzneimittel je jedna tableta lieku Losartan/Hydrochlorothiazide STADA Arzneimittel 50 mg/12,5 mg (50 mg draselskej soli losartanu/12,5 mg hydrochlórtiazidu) jedenkrát denne. Pacientom, ktorí neodpovedajú adekvátne na Losartan/Hydrochlorothiazide STADA Arzneimittel 50 mg/12,5 mg, možno zvýšiť dávku na jednu tabletu lieku Losartan/Hydrochlorothiazide STADA Arzneimittel 100 mg/25 mg (100 mg draselskej soli losartanu/25 mg hydrochlórtiazidu) jedenkrát denne. Maximálna dávka je jedna tableta lieku Losartan/Hydrochlorothiazide STADA Arzneimittel 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 pacientov podstupujúcich hemodialýzu

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (t.j. klírens kreatinínu 30-50 ml/min) nie je potrebná úprava začiatkovej dávky. Tablety s losartanom/hydrochlórtiazidom sa neodporúčajú u pacientov podstupujúcich hemodialýzu. Tablety s losartanom/hydrochlórtiazidom sa nesmú používať u pacientov so závažnou 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 so závažnou poruchou funkcie pečene kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Použitie u starších ľudí

U starších ľudí nie je zvyčajne potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

Použitie u detí a dospelých (< 18 rokov)

Nie sú žiadne skúsenosti u detí a dospelých. Preto sa kombinácia losartanu/hydrochlórtiazidu nemá podávať deťom a dospelým.

Spôsob podávania

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

Losartan/Hydrochlorothiazide STADA Arzneimittel tablety sa majú užívať celé a zapíť pohárom vody.

Losartan/Hydrochlorothiazide STADA Arzneimittel sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá, na liečivá odvodené od sulfónamidov (ako je hydrochlórtiazid) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Hypokaliémia neodpovedajúca na liečbu alebo hyperkalcémia.
- Závažná 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).
- Závažná porucha funkcie obličiek (t.j. klírens kreatinínu < 30 ml/min).
- Anúria.
- Súbežné používanie lieku Losartan/Hydrochlorothiazide STADA Arzneimittel s liekmi obsahujúcimi aliskirén 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 následkom intenzívnej liečby diuretikami, obmedzeniami príjmu soli v strave, pri hnačke alebo vracaní sa môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia, obzvlášť po prvej dávke. Takéto stavy sa majú korigovať pred podaním tabliet s losartanom/hydrochlórtiazidom (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 upraviť. Preto sa majú pozorne sledovať plazmatické koncentrácie draslíka a hodnoty klírensu kreatinínu, obzvlášť starostlivo majú byť monitorovaní pacienti so zlyhávaním srdca a klírensom kreatinínu medzi 30-50 ml/min.

Súbežné používanie draslík šetriacich diuretik, suplementov draslíka a náhrad solí obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvyšovať obsah draslíka v sére (napr. lieky obsahujúce trimetoprim) 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 pacientov s cirhózou, sa má losartan/hydrochlórtiazid používať u pacientov s miernou až stredne závažnou hepatálnou poruchou v anamnéze s opatrnosťou. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nie je žiadna terapeutická skúsenosť s losartanom. Preto je kombinácia losartanu/hydrochlórtiazidu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene kontraindikovaná (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 zlyhávania obličiek (najmä u pacientov, u ktorých funkcia obličiek závisí od systému renín-angiotenzín-aldosterón, ako sú pacienti so závažnou srdcovou nedostatočnosťou alebo pacienti s už existujúcou renálnou dysfunkciou).

Tak ako pri iných liekoch, 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 ukončení liečby reverzibilné. U pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárnej obličky sa má losartan používať s opatrnosťou.

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 systému renín-angiotenzín. Preto sa použitie tabliet s losartanom/hydrochlórtiazidom neodporúča.

Ischemická choroba srdca a cerebrovaskulárne ochorenie

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

Zlyhávanie srdca

U pacientov so zlyhávaním srdca s poruchou funkcie obličiek alebo bez poruchy funkcie obličiek je tak ako pri iných liekoch, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín, riziko vzniku závažnej artériovej 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 antagonisty angiotenzínu sú výrazne menej účinné v znižovaní krvného tlaku u pacientov čiernej rasy ako u ľudí inej rasy, pravdepodobne z dôvodu vyššej prevalencie nízkych koncentrácií renínu v populácii hypertenzných pacientov čiernej rasy.

Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu II (AIIIRA) sa nemajú začať užívať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIIRA považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce otehotnieť majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil na použitie v gravidite. Ak je už potvrdená gravidita, liečba AIIIRA sa má okamžite prerušiť a ak je to vhodné, má sa začať 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 aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhávania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu 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 pacientov s edémom môže dôjsť v horúcom počasí k dilučnej hyponatriémii.

Metabolické a endokrinné účinky

Liečba tiazidmi môže ovplyvniť 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 prechodné a mierne zvýšenie vápnika v sére. Výrazná hyperkalcémia môže byť dôkazom latentnej hyperparatyreózy. Pred uskutočnením testu funkcie prištítnych žliaz sa má liečba tiazidmi prerušiť.

Liečba tiazidovými diuretikami môže byť spojená so zvýšením hladín cholesterolu a triacylglycerolov.

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

Poruchy oka

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom:

Sulfónamidy alebo deriváty sulfónamidov 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 sulfónamidy alebo penicilíny.

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 začiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na ARDS, liečba liekom Losartan/Hydrochlorothiazide STADA Arzneimittel sa má ukončiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene alebo s progresívnym ochorením pečene sa majú tiazidy používať s opatrnosťou, keďže môžu spôsobiť intrahepatálnu cholestázu, a keďže malé zmeny rovnováhy tekutín a elektrolytov môžu vyvolať pečeňovú kómu. Losartan/hydrochlórtiazid je u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene 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. Možným mechanizmom vzniku NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky hydrochlórtiazidu.

Pacientov užívajúcich hydrochlórtiazid je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu pre možný vznik 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 rakoviny kože. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie hydrochlórtiazidu bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

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.

Pomocná látka

Tento liek obsahuje laktózu. 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 koncentrácie aktívneho metabolitu. Klinické dôsledky týchto interakcií sa nehodnotili.

Tak ako pri iných liekoch, ktoré blokujú angiotenzín II alebo jeho účinky, súbežné používanie draslík šetriacich diuretik (napr. spironolaktónu, triamterénu, amiloridu), suplementov draslíka, náhrad solí obsahujúcich draslík alebo iných liekov môže viesť k zvýšeniu draslíka v sére. Súbežná liečba nie je vhodná.

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 koncentrácie lítia v sére.

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

U niektorých pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí sú liečení nesteroidovými protizápalovými liekmi 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 preukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím liečiva ovplyvňujúceho RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Iné liečivá vyvolávajúce hypotenziu, ako sú tricyklické antidepresíva, antipsychotiká, baklofén, amifostín: súbežné použitie s týmito liečivami, pre ktoré je zníženie krvného tlaku hlavným alebo vedľajším mechanizmom účinku, môže zvýšiť riziko hypotenzie.

Grapefruitová šťava obsahuje zložky, ktoré inhibujú enzýmy CYP450 a môžu znížiť koncentráciu aktívneho metabolitu losartanu, čo môže znížiť terapeutický účinok. Počas užívania tabliet s obsahom losartanu/hydrochlórtiazidu sa treba vyhnúť konzumácii grapefruitovej šťavy.

Hydrochlórtiazid

Pri súbežnom podávaní môžu nasledovné liečivá 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 zlyhávaním renálnej funkcie, spojeným s hydrochlórtiazidom.

Iné antihypertenzíva

Aditívny účinok.

Kolestyramín a kolestipolové živice

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

Kortikosteroidy, adrenokortikotropný hormón (ACTH)
Zintenzívnenie deplécie elektrolytov, najmä hypokaliémie.

Presorické amíny (napr. adrenalin)
Možné zníženie odpovede na presorické amíny, ale nie natoľko, aby sa znemožnilo ich použitie.

Nedepolarizujúce myorelaxanciá (napr. tubokurarín)
Možné zvýšenie odpovede na myorelaxanciá.

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

Lieky používané na liečbu dny (probenecid, sulfinpyrazón a alopurinol)
Môže byť potrebná úprava dávkovania urikozurík, pretože hydrochlórtiazid môže zvýšiť koncentráciu 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, biperidén)
Zvýšenie biologickej dostupnosti diuretík tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdňovania žalúdka.

Cytotoxické liečivá (napr. cyklofosamid, metotrexát)
Tiazidy môžu znížiť renálnu exkréciu cytotoxických liečiv 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 vznik digioxínom vyvolaných srdcových arytmií.

Liečivá, ktoré sú ovplyvnené poruchami draslíka v sére
Pri podávaní losartanu/hydrochlórtiazidu s liečivami, ktoré sú ovplyvnené nerovnováhou draslíka v sére (napr. srdcovými glykozidmi a antiarytmikami) a pri nasledovných liečivách 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, trifluperazín, 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 koncentrácie vápnika v sére. Ak je nutné predpísať suplementy vápnika, majú sa monitorovať koncentrácie vápnika v sére a dávka vápnika sa má podľa nich upraviť.

Interakcie s laboratornými vyšetreniami

Vzhľadom na svoje účinky na metabolizmus vápnika môžu tiazidy interferovať s testami funkcie prištítnych žliaz (pozri časť 4.4).

Karbamazepín

Riziko symptomatickej hyponatriémie. Vyžaduje sa klinické a biologické monitorovanie.

Jódované kontrastné látky

V prípade diuretikami navodenej dehydratácie je zvýšené riziko akútneho zlyhania obličiek, obzvlášť pri vysokých dávkach jódovaného liečiva.

Pacienti majú byť pred podaním rehydratovaní.

Amfotericín B (parenterálny), kortikosteroidy, ACTH, stimulačné laxatíva alebo glycirizín (z koreňa sladovky hladkoplodej)

Hydrochlórtiazid môže zintenzívniť 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).

Epidemiologické dôkazy rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity nie sú presvedčivé, avšak malé zvýšenie rizika nemožno vylúčiť. Hoci neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku pri inhibítoroch receptora angiotenzínu II (AIIRA), pre túto skupinu liečiv môže existovať podobné riziko. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce otehotnieť majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil použitia v gravidite. Ak sa už potvrdí gravidita, liečba AIIRA sa má okamžite prerušiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

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 (zlyhávanie 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 možnú hypotenziu (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 účinku hydrochlórtiazidu môže jeho použitie počas druhého a tretieho trimestra zhoršiť fetálno-placentárnu

perfúziu a môže u plodu a novorodenca spôsobiť účinky, ako je ikterus, poruchy rovnováhy elektrolytov a trombocytopeniu.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať v indikácii gestačného edému, gestačnej hypertenzie alebo preeklampsie vzhľadom na riziko zníženého objemu plazmy a hypoperfúziu placenty bez prospešného účinku na priebeh ochorenia.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať v indikácii esenciálnej hypertenzie u tehotných žien s výnimkou zriedkavých situácií, v ktorých nemožno použiť inú liečbu.

Dojčenie

Antagonisty receptora angiotenzínu II (AIIRA):

Keďže nie sú k dispozícii informácie o užívaní lieku Losartan/Hydrochlorothiazide STADA Arzneimittel počas dojčenia, užívanie lieku Losartan/Hydrochlorothiazide STADA Arzneimittel sa počas dojčenia neodporúča a 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. Tiazidy vo vysokých dávkach spôsobujú intenzívnu diurézu, čím môžu zabrániť tvorbe mlieka. Užívanie lieku Losartan/Hydrochlorothiazide STADA Arzneimittel počas dojčenia sa neodporúča. Ak sa Losartan/Hydrochlorothiazide STADA Arzneimittel užíva počas dojčenia, dávky majú byť čo najnižšie.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je však potrebné mať na zreteli, že pri užívaní antihypertenznej liečby 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

Nižšie uvedené nežiaduce reakcie sú náležite klasifikované podľa triedy orgánových systémov a frekvencií podľa nasledujúcej 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:	(nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)

V klinických skúšaniach 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 skúšaniach 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 žlčových 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:

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené s losartanom v klinických skúšaníach 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 inhibítorov ACE

Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté: anorexia, dna

Psychické poruchy

Časté: insomniá

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 zrakovéj ostrosti

Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté: vertigo, tinitus

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: hypotenzia, ortostatická hypotenzia, sternalgia, angína pectoris, AV blokáda II. stupňa, cerebrovaskulárna príhoda, infarkt myokardu, palpitácie, 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: diskomfort v hltane, faryngitída, laryngitída, dyspnoe, bronchitída, epistaxa, rinitída, kongescia v dýchacích cestách

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: bolesť brucha, nauzea, hnačka, dyspepsia

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

Neznáme: pankreatitída

Poruchy pečene a žlčových ciest

Neznáme: porucha funkcie pečene

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: alopecia, dermatitída, suchá koža, erytém, návaly 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

Benígne 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: cefalgia

Poruchy oka

Menej časté: prechodné rozmazané videnie, xantopsia

Neznáme: choroidálna efúzia, akútna myopia, 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 žľožových 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: glykozúria, intersticiálna nefritída, renálna dysfunkcia, zlyhávanie obličiek

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 hydrochlórtiazidom 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 liekom Losartan/Hydrochlorothiazide STADA Arzneimittel nie sú k dispozícii žiadne špecifické údaje. Liečba je symptomatická a podporná. Liečba liekom Losartan/Hydrochlorothiazide STADA Arzneimittel 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 začať podporná liečba.

Losartan ani jeho aktívny metabolit sa nedajú odstrániť hemodialýzou.

Hydrochlórtiazid

Najčastejšími pozorovanými prejavmi a príznakmi sú tie, ktoré sú zapríčinené depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia, hyponatriémia) a dehydratácia v dôsledku nadmernej diurézy. Ak bol podaný aj digoxín, 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 losartan/hydrochlórtiazid 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 renínovú aktivitu v plazme, zvyšuje sekréciu aldosterónu, znižuje koncentrácie draslíka v sére a zvyšuje koncentrácie angiotenzínu II. Podanie losartanu blokuje všetky fyziologicky relevantné účinky angiotenzínu II a prostredníctvom inhibície aldosterónu by malo viesť k zníženiu úbytku draslíka vyvolaného diuretikom.

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

Antihypertenzný účinok losartanu/hydrochlórtiazidu pretrváva počas 24 hodín. V klinických skúšaníach 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 skúšaníach sa po 12 týždňoch liečby 50 mg losartanu/12,5 mg hydrochlórtiazidu minimálny diastolický krvný tlak v sede znížil priemerne až do 13,2 mmHg. Losartan/hydrochlórtiazid sú účinné v znižovaní krvného tlaku u mužov a žien, pacientov čiernej rasy a ostatných rás a u mladších (< 65 rokov) a starších (≥ 65 rokov) pacientov a sú účinné pri všetkých stupňoch hypertenzie.

Losartan

Losartan je synteticky vyrobený perorálny antagonist receptoru angiotenzínu II (typ AT1). Angiotenzín II, silné vazokonstrikčné liečivo, je primárny aktívny hormón systému renín-angiotenzín a je dôležitým determinantom patofyziológie hypertenzie. Angiotenzín II sa viaže na receptor AT1, 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 receptor AT1. *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 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 k zvýšeniu plazmatickej aktivity renínu (PRA). Zvýšenie PRA vedie k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie angiotenzínu II. Napriek týmto zvýšeniam zostáva antihypertenzný účinok a supresia plazmatickej koncentrácie 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 receptoru AT1 než k receptoru AT2. Aktívny metabolit je v hmotnostnom vyjadrení 10- až 40-krát účinnejší než losartan.

V skúšaní osobitne navrhnutom na stanovenie incidencie kašľa u pacientov liečených losartanom v porovnaní s pacientmi liečenými inhibítormi ACE bola incidencia kašľa hlásená pacientmi, ktorí užívali losartan alebo hydrochlórtiazid, podobná a bola signifikantne nižšia ako u pacientov liečených inhibítormi ACE. Okrem toho, v celkovej analýze 16 dvojito zaslepených klinických skúšaní 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 inhibítormi ACE bola 8,8 %.

U hypertenzívnych pacientov s proteínúriou bez diabetu podávanie draselnej soli losartanu významne znižuje proteínúriu, 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 liečby pretrvával.

Losartan nemá účinok na autonómne reflexy a nemá trvalý účinok na noradrenalín v plazme.

U pacientov so zlyhávaním ľavej komory vyvolali dávky 25 mg a 50 mg losartanu pozitívne hemodynamické a neurohormonálne účinky charakterizované zvýšením kardiálneho indexu a poklesom tlaku v zaklinení pulmonálnych kapilár, poklesom systémovej vaskulárnej rezistencie, priemerného systémoveho artériového tlaku a srdcového rytmu a znížením cirkulujúcich koncentrácií aldosterónu a noradrenalínu.

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

Skúšania v indikácii hypertenzia

V kontrolovaných klinických skúšaní viedlo podávanie losartanu pacientom s miernou až stredne závažnou esenciálnou hypertenziou jedenkrát denne k štatisticky významnému poklesu systolického a diastolického krvného tlaku. Merania krvného tlaku 24 hodín po podaní dávky v porovnaní s meraním 5-6 hodín po podaní dávky 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 podaní dávky.

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.

Skúšanie LIFE

Skúšanie LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) bolo randomizované, trojito zaslepené, aktívne kontrolované skúšanie 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 50 mg losartanu jedenkrát denne alebo 50 mg atenololu 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 inhibítormi ACE, antagonistov angiotenzínu II alebo betablokátorov.

Priemerná dĺžka sledovania bola 4,8 roka.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol zložený ukazovateľ kardiovaskulárnej morbidity a mortality hodnotený znížením kombinovanej incidencie kardiovaskulárnej smrti, cievnej mozgovej príhody a infarktu myokardu. V oboch skupinách došlo k signifikantnému zníženiu krvného tlaku na porovnateľné hodnoty. U pacientov, ktorí dosiahli primárny zložený cieľový ukazovateľ, viedla liečba losartanom v porovnaní s atenololom k 13,0 % zníženiu rizika ($p=0,021$, 95 % interval spoľahlivosti 0,77-0,98). Bolo to 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 signifikantne 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.

ONTARGET bolo skúšanie, ktoré sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetom 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.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo skúšanie navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi 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 aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine s placebom a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine s placebom.

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. Spojenie s renínom-angiotenzínom 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 skúšaní sa pozorovala súvislosť medzi hydrochlórtiazidom a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedno skúšanie zahŕňalo populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám v populácii. Používanie vysokých dávok hydrochlórtiazidu ($\geq 50\,000$ mg kumulatívne) súviselo s upravenou mierou pravdepodobnosti (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 jednoznačný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. Ďalšie skúšanie naznačovalo možnú súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a expozíciou hydrochlórtiazidu: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám v populácii za použitia stratégie výberu z rizikových skupín. Preukázal sa vzťah odpovede a

kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 – 2,6), ktorá vzrástla na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pri používaní 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 pečeňou, pričom sa tvorí aktívny metabolit, karboxylová kyselina a iné neaktívne metabolity. Systémová biologická dostupnosť tabliet s obsahom 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 slabou 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 aktívny metabolit. Po perorálnom a intravenóznom podaní ^{14}C značenej draselnej soli losartanu sa cirkulujúca rádioaktivita v plazme pripisuje predovšetkým losartanu a jeho aktívnemu metabolitu. Približne u jedného percenta sledovaných osôb sa pozorovala minimálna premena losartanu na 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 terminálnym polčasom približne 2 hodiny pre losartan a 6-9 hodín pre jeho aktívny metabolit. Pri dávkovaní 100 mg jedenkrát denne sa losartan ani jeho aktívny metabolit signifikantne nekumulujú v plazme.

Na eliminácii losartanu a jeho metabolitov sa podieľa vylučovanie žľou aj močom. Po perorálnej dávke ^{14}C 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 koncentrácie 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 významne nelíšia v porovnaní s mladými hypertenznými pacientmi.

Losartan

Po perorálnom podaní u pacientov s miernou až stredne závažnou cirhózou pečene spôsobenou alkoholom 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 nie je možné 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 zmeny v gastrointestinálnom trakte (lézie na sliznici, vredy, erózie, hemorágie).

U potkanov alebo králikov, ktorým bola podávaná kombinácia losartan/hydrochlórtiazid sa nezistil žiadny dôkaz teratogenity. Keď bola kombinácia podávaná samiciam potkanov pred a počas breživosti, pozoroval sa toxický účinok na plod dokázaný miernym zvýšením nadpočetných rebier v generácii F1. Tak, ako sa pozorovalo v štúdiách so samotným losartanom, nežiaduce účinky na plod a mláďa vrátane renálnej toxicity a smrti plodu sa vyskytli, keď bola breživým potkanom podávaná kombinácia losartan/hydrochlórtiazid počas neskorého gestačného štádia a/alebo laktácie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro:

mikrokryštalická celulóza (E460a)
predželatinovaný kukuričný škrob
monohydrát laktózy
stearát horečnatý (E572)

Filmová vrstva 50 mg/12,5 mg:

hypromelóza (E464)
oxid titaničitý (E171)
makrogol (E1521)
žltý oxid železitý (E172)

Filmová vrstva 100 mg/25 mg:

hypromelóza (E464)

oxid titaničitý (E171)
makrogol (E1521)
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Losartan/Hydrochlorothiazide STADA Arzneimittel 50 mg/12,5 mg
PVC/PE/PVdC//ALU blistre obsahujúce 10, 14, 28, 30, 56, 90, 98 alebo 100 filmom obalených tabliet alebo perforované PVC/PE/PVdC//ALU blistre s jednotlivými dávkami obsahujúce 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 56x1, 90x1, 98x1 alebo 100x1 filmom obalených tabliet.

Losartan/Hydrochlorothiazide STADA Arzneimittel 100 mg/25 mg
PVC/PE/PVdC//ALU blistre obsahujúce 28, 30, 56, 90, 98 alebo 100 filmom obalených tabliet alebo perforované PVC/PE/PVdC//ALU blistre s jednotlivými dávkami obsahujúce 28x1, 30x1, 56x1, 90x1, 98x1 alebo 100x1 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Losartan/Hydrochlorothiazide STADA Arzneimittel 50 mg/12,5 mg: 58/0131/23-S
Losartan/Hydrochlorothiazide STADA Arzneimittel 100 mg/25 mg: 58/0132/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2023