

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Lorista H 100 mg/25 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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: 119,95 mg laktózy/tableta.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Tablety sú žlté oválne mierne bikonvexné filmom obalené tablety, rozmer tablety je 8 mm x 15 mm, hrúbka 5,1 – 6,1 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Lorista H je indikovaná na liečbu esenciálnej hypertenzie pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný samotným losartanom alebo hydrochlórtiazidom.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Hypertenzia

Losartan a hydrochlórtiazid (HCTZ) nie je určený na použitie ako začiatková terapia, ale pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný samotnou draselnou soľou losartanu alebo hydrochlórtiazidom.

Odporúča sa titrácia dávky 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 Loristy H je jedna tableta Loristy H 50 mg/12,5 mg (losartan 50 mg/HCTZ 12,5 mg) jedenkrát denne.

Pacientom, ktorí nedostatočne odpovedajú na Loristu H 50 mg/12,5 mg, je možné zvýšiť dávku na jednu tabletu Loristy H 100 mg/25 mg (losartan 100 mg/HCTZ 25 mg) jedenkrát denne. Maximálna dávka je jedna tableta Loristy H 100 mg/25 mg jedenkrát denne.

Antihypertenzný účinok sa vo všeobecnosti dosiahne v priebehu troch až štyroch týždňov od začiatku liečby. Lorista H 100 mg/12,5 mg (losartan 100 mg/HCTZ 12,5 mg) je vhodná pre tých pacientov, ktorí boli titrovaní na 100 mg losartanu a potrebujú dodatočnú kontrolu krvného tlaku.

*Použitie u pacientov s poruchou funkcie obličiek a u hemodialyzovaných pacientov*

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (t. j. klírens kreatinínu 30 – 50 ml/min) nie je potrebná úprava začiatočnej dávky.

Tablety s losartanom a HCTZ sa neodporúčajú u hemodialyzovaných pacientov.

Tablety s losartanom/HCTZ sa nesmú užívať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (t. j. klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3).

#### *Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene*

Lorista H je u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

#### *Použitie u pacientov s depléciou intravaskulárneho objemu*

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

#### *Starší ľudia*

U starších ľudí nie je zvyčajne potrebná úprava dávky.

#### *Pediatrická populácia*

Nie sú žiadne skúsenosti u detí a dospelujúcich (< 18 rokov). Preto sa losartan/hydrochlórtiazid nemá podávať deťom a dospelujúcim.

#### Spôsob podávania

Lorista H sa môže podávať s inými antihypertenzívami (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Lorista H tableta sa má prehltnúť a zapíť pohárom vody.

Lorista H sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo, na liečivá odvodené od sulfónamidov (ako je hydrochlórtiazid) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Hypokaliémia alebo hyperkalcémia rezistentná na liečbu.
- 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 Loristy H s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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 majú byť pozorne sledovaní (pozri časť 4.8).

##### *Hypotenzia a deplécia intravaskulárneho objemu*

Symptomatická hypotenzia sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka spôsobenou intenzívnou liečbou diuretikami, následkom obmedzenia príjmu soli v strave, hnačkou alebo vracaním, najmä po prvej dávke. Také stavy sa majú korigovať pred podaním Loristy H (pozri časti 4.2 a 4.3).

##### *Nerovnováha elektrolytov*

Nerovnováha elektrolytov je častá u pacientov s poruchou funkcie obličiek, s diabetom alebo bez diabetu, a má sa korigovať. Preto sa majú pozorne sledovať plazmatické koncentrácie draslíka a hodnoty klírensu kreatinínu; obzvlášť starostlivo majú byť sledovaní pacienti so zlyhávaním srdca a klírensom kreatinínu medzi 30 – 50 ml/min.

Súbežné užívanie diuretík šetriacich draslík, doplnkov draslíka a náhrad solí obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvyšovať draslík 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 cirhotických pacientov, sa má Lorista H používať s opatnosťou u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene v anamnéze. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nie sú s losartanom žiadne terapeutické skúsenosti. Preto je Lorista H 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 zlyhania 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 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 systému renín-angiotenzín. Preto sa použitie Loristy H neodporúča.

#### *Koronárna choroba srdca a cerebrovaskulárne ochorenie*

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

#### *Zlyhávanie srdca*

U pacientov so zlyhávaním srdca s poruchou funkcie obličiek alebo bez poruchy funkcie obličiek je tak ako pri iných liekoch účinkujúcich na systém renín-angiotenzín, riziko vzniku závažnej 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 opatnosť.

#### *Etnické rozdiely*

Ako bolo pozorované pri inhibítoroch enzýmu konvertujúceho angiotenzín, losartan a iné antagonisty angiotenzínu sú očividne menej účinné pri znižovaní krvného tlaku u ľudí čiernej pleti ako u ľudí inej farby pleti, potenciálne z dôvodu vyššej prevalencie nízkych hladín renínu v populácii hypertenzných pacientov čiernej pleti.

#### *Gravidita*

Antagonisty receptorov angiotenzínu II (AIIIRA) sa nemajú začať užívať počas gravidity. Ak sa pokračovanie liečby AIIIRA nepovažuje za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil na použitie v gravidite. Ak sa potvrdí gravidita, liečba AIIIRA sa má okamžite ukončiť 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 zlyhania 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 prejavy 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 dilučnej hyponatriémii.

#### *Metabolické a endokrinné účinky*

Liečba tiazidmi môže zhoršiť glukózovú toleranciu, a preto môže byť potrebné upraviť dávkovanie antidiabetík vrátane inzulínu (pozri časť 4.5). Počas liečby tiazidmi sa môže manifestovať latentný diabetes mellitus.

Tiazidy môžu znížiť vylučovanie vápnika močom a môžu spôsobiť mierne a prechodné zvýšenie vápnika v sére. Výrazná hyperkalcémia môže byť príznakom latentného hyperparatyreoidizmu. Pred vykonaním testu funkcie prítomnej žľazy sa majú tiazidy vysadiť.

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

Liečba tiazidmi môže u niektorých pacientov vyvolať hyperurikémiu a/alebo dnu. Keďže 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 opatrnosťou, pretože môžu spôsobiť intrahepatálnu cholestázu, aj z dôvodu, že malé zmeny rovnováhy tekutín a elektrolytov môžu vyvolať pečennú kómu.

Lorista H je kontraindikovaná pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 5.2).

U pacientov užívajúcich tiazidy sa môžu vyskytnúť reakcie z precitlivenosti pri anamnéze alergie alebo bronchiálnej astmy alebo bez tejto anamnézy. Po použití tiazidov bola hlásená exacerbácia alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.

#### *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 (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 rakoviny kože. 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).

#### *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, Lorista H sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

#### *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. Príznaky zahŕňajú nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a typicky sa vyskytujú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť až k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je prerušenie užívania lieku tak rýchlo, ako je to možné. V prípade, že vnútroočný tlak je aj naďalej nekontrolovaný, bude možno potrebné zvážiť okamžitý lekársky alebo chirurgický zásah. Rizikové faktory pre vývin akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať predchádzajúcu alergiu na sulfónamid alebo penicilín.

Lorista H 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 hladinu aktívneho metabolitu. Klinické dôsledky týchto interakcií sa nevyhodnocovali.

Tak ako pri iných liekoch blokujúcich angiotenzín II alebo jeho účinky, môže súbežné užívanie draslík šetriacich diuretik (napr. spironolaktónu, triamterénu, amiloridu), doplnkov draslíka, náhrad solí obsahujúcich draslík alebo liekov, ktoré môžu zvyšovať draslík v sére (napr. lieky obsahujúce trimetoprim) viesť k zvýšeniu draslíka v sére. Súbežné užívanie sa neodporúča.

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

Keď sa antagonisti angiotenzínu II podávajú zároveň s nesteroidnými 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 diuretik a NSA môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnej funkcie vrátane možného akútneho renálneho zlyhania a zvýšenia draslíka v sére, obzvlášť u pacientov s už existujúcou slabou renálnou funkciou. Táto kombinácia sa má podávať s opatrnosťou, zvlášť u starších ľudí. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní a po začatí súbežnej liečby a následne v pravidelných intervaloch sa má zvážiť monitorovanie renálnej funkcie.

U niektorých pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí sú liečení nesteroidnými protizápalovými liekmi vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2, môže súbežné podávanie antagonistov receptorov 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 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 liekmi, ktoré znižujú krvný tlak ako hlavný alebo vedľajší účinok, môže zvýšiť riziko hypotenzie.

Grapefruitová šťava obsahuje zložky, ktoré inhibujú enzýmy CYP450 a môže znížiť koncentráciu aktívneho metabolitu losartanu, čo môže oslabiť terapeutický účinok. Je potrebné vyhnúť sa konzumácii grapefruitovej šťavy počas užívania tabliet losartanu/HCTZ.

#### 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 opatnosťou z dôvodu rizika laktátovej acidózy navodenej možným zlyhaním renálnej funkcie súvisiacim s hydrochlórtiazidom.

*Iné antihypertenzíva*  
Aditívny účinok.

*Cholestyramín a cholestipolové živice*

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

*Kortikosteroidy, ACTH*

Zosilnenie deplécie elektrolytov, najmä hypokaliémie.

*Presorické amíny (napr. adrenalín)*

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

*Nedepolarizujúce myorelaxanciá (napr. tubokurarín)*

Možné zvýšenie odpovede na myorelaxans.

*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 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, biperidén)*

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 typu dny.

### *Náprstníkové glykozidy*

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

### *Lieky, ktoré sú ovplyvnené poruchami draslíka v sére*

Pri podávaní losartanu/hydrochlórtiazidu s liekmi, ktoré sú ovplyvnené poruchami draslíka v sére (napr. náprstníkovými 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, pimozid, 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 doplnky 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 ovplyvniť výsledky testov funkcie prítomnej 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 glycyrizín (nachádza sa v sladkom drievku)*

Hydrochlórtiazid môže zvýrazniť nerovnováhu elektrolytov, predovšetkým hypokaliémiu.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

#### *Antagonisty receptorov angiotenzínu II (AIIRA)*

Používanie AIIRA sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4).

Používanie AIIRA je kontraindikované počas 2. a 3. trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nemožno vylúčiť. Hoci neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku pri antagonistoch receptorov angiotenzínu II (AIIRA), môžu pre túto skupinu liečiv existovať podobné riziká. Ak nie je pokračovanie liečby AIIRA považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Ak sa potvrdí gravidita, liečba Loristou H sa má okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia Loriste H počas druhého a tretieho trimestra gravidity spôsobuje u ľudí fetotoxicitu (zníženie renálnej funkcie, oligohydramnión, retardáciu osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenziu, hyperkaliémiu) (pozri tiež časť 5.3 „Predklinické údaje o bezpečnosti“).

Ak došlo k expozícii Loriste H od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvuková kontrola funkcie obličiek a lebky.

Dojčatá, ktorých matky užívali Loristu H, majú byť starostlivo sledované pre možnú hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### *Hydrochlórtiazid*

Sú len obmedzené skúsenosti s používaním hydrochlórtiazidu počas gravidity, najmä počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách sú nedostačujúce.

Hydrochlórtiazid prechádza placentou. Na základe farmakologického mechanizmu účinku hydrochlórtiazidu môže jeho používanie počas druhého a tretieho trimestra gravidity zhoršiť fetoplacentárnu perfúziu, čo môže spôsobiť u plodu a novorodenca ikterus, poruchu rovnováhy elektrolytov a trombocytopéniu.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na liečbu gestačného edému, gestačnej hypertenzie alebo preeklampsie z dôvodu rizika zníženého objemu plazmy a placentárnej hypoperfúzie bez priaznivého účinku na priebeh ochorenia.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na liečbu esenciálnej hypertenzie u gravidných žien s výnimkou zriedkavých prípadov, keď nemožno použiť žiadnu inú liečbu.

#### Dojčenie

##### *Antagonisty receptorov angiotenzínu II (AIIRA)*

Nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa užívania Loristy H počas dojčenia.

*Hydrochlórtiazid* sa vylučuje do materského mlieka. Preto sa užívanie Loristy H neodporúča počas dojčenia. Vhodnejšia je alternatívna liečba s lepšie preukázaným profilom bezpečnosti počas dojčenia, najmä pri dojčení novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je však potrebné mať na zreteli, že pri užívaní antihypertenzív môže niekedy dôjsť k závratu alebo ospalosti, najmä na začiatku liečby alebo pri zvýšení dávky.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

Nižšie uvedené nežiaduce reakcie sú zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu v súlade s nasledujúcou konvenciou:

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: nie je možné stanoviť z dostupných údajov

V klinických skúšaniach s draselnou soľou losartanu a hydrochlórtiazidom sa v súvislosti s touto kombináciou liečiv nepozorovali žiadne osobitné nežiaduce reakcie. 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 v porovnaní s placebom u 1 % alebo viac pacientov liečených losartanom a hydrochlórtiazidom.



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

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduca reakcia</b>	<b>Frekvencia</b>
Poruchy pečene a žlčových ciest	hepatitída	zriedkavé
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	hyperkaliémia, zvýšenie ALT	zriedkavé

Ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali pri jednej zo zložiek lieku a môžu byť potenciálnymi nežiaducimi reakciami pri užívaní kombinácie draselnej soli losartanu/hydrochlórtiazidu, sú nasledovné:

### Losartan

Z klinických štúdií a postmarketingových skúseností boli hlásené nasledovné nežiaduce reakcie pre losartan:

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduca reakcia</b>	<b>Frekvencia</b>
Poruchy krvi a lymfatického systému	anémia, Henochova-Schönleinova purpura, ekchymóza, hemolýza	menej časté
	trombocytopenia	neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	hypotenzia, ortostatická hypotenzia, sternalgia, angína pectoris, AV blok II. stupňa, cerebrovaskulárna príhoda, infarkt myokardu, palpácia, arytmie (atriálne fibrilácie, sínusová bradykardia, tachykardia, ventrikulárna tachykardia, ventrikulárna fibrilácia)	menej časté
Poruchy ucha a labyrintu	vertigo, tinitus	menej časté
Poruchy oka	rozmazané videnie, pálenie/pichanie v oku, konjunktivitída, zníženie zrakovej ostrosti	menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha, nauzea, hnačka, dyspepsia	časté
	krátkodobá alebo dlhodobá zápcha, bolesť zubov, sucho v ústach, plynatosť, gastritída, vracanie	menej časté
	pankreatitída	neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia, únava, bolesť na hrudníku	časté
	edém tváre, edém, horúčka	menej časté
	príznaky podobné chrípke, malátnosť	neznáme
Poruchy pečene a žlčových ciest	abnormality funkcie pečene	neznáme
Poruchy imunitného systému	precitlivosť: anafylaktické reakcie, angioedém vrátane opuchu hrtana a hlasiviek spôsobujúce obštrukciu dýchacích ciest 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	zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	anorexia, dna	menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	svalový kŕč, bolesť chrbta, bolesť nôh, myalgia	časté
	bolesť ramena, opuch kĺbu, bolesť v kolene, muskuloskeletálna bolesť, bolesť v pleci, stuhnutosť, artralgia, artritída, koxalgia, fibromyalgia, svalová slabosť	menej časté
	rabdomyolýza	neznáme
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, závrat	časté
	nervozita, parestézia, periférna neuropatia, tremor, migréna, synkopa	menej časté
	dysgeúzia	neznáme
Psychické poruchy	insomnia	časté
	úzkosť, úzkostná porucha, panická porucha, konfúzia, depresia, abnormálne sny, porucha spánku, somnolencia, zhoršenie pamäti	menej časté
Poruchy obličiek a močových ciest	porucha funkcie obličiek, zlyhanie obličiek	časté
	noktúria, časté močenie, infekcia močových ciest	menej časté

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	znížené libido, erektilná dysfunkcia/impotencia	menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	kašeľ, infekcia horných dýchacích ciest, nazálna kongescia, sínusitída, ochorenie sínusov	časté
	faryngeálny diskomfort, faryngitída, laryngitída, dyspnoe, bronchitída, epistaxa, rinitída, respiračná kongescia	menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	alopécia, dermatitída, suchá koža, erytém, nával horúčavy, fotosenzitivita, pruritus, vyrážka, urtikária, potenie	menej časté
Poruchy ciev	vaskulitída	menej časté
	ortostatické účinky závislé od dávky	neznáme
Laboratorne a funkčné vyšetrenia	hyperkaliémia, mierne zníženie hematokritu a hemoglobínu, hypoglykémia	časté
	mierne zvýšenia hladín močoviny a kreatinínu v sére	menej časté
	zvýšenie hepatálnych enzýmov a bilirubínu	veľmi zriedkavé
	hyponatriémia	neznáme

### Hydrochlórtiazid

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduca reakcia</b>	<b>Frekvencia</b>
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm) <sup>1</sup>	neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	agranulocytóza, aplastická anémia, hemolytická anémia, leukopénia, purpura, trombocytopénia	menej časté
Poruchy imunitného systému	anafylaktická reakcia	zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	anorexia, hyperglykémia, hyperurikémia, hypokaliémia, hyponatriémia	menej časté
Psychické poruchy	insomnia	menej časté
Poruchy nervového systému	cefalalgia	časté
Poruchy oka	prechodné rozmazané videnie, xantopsia	menej časté
	choroidálna efúzia, akútna myopia, akútny glaukóm s uzavretým uhlom	neznáme
Poruchy ciev	nekrotizujúca angiitída (vaskulitída, kožná vaskulitída)	menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	ťažkosti s dýchaním vrátane pneumónie a edému pľúc	menej časté
	syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	sialoadenitída, spazmy, podráždenie žalúdka, nauzea, vracanie, hnačka, zápcha	menej časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	ikterus (intrahepatálna cholestáza), pankreatitída	menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	fotosenzitivita, urtikária, toxická epidermálna nekrolýza	menej časté
	kožný lupus erythematosus	neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	svalové kŕče	menej časté
Poruchy obličiek a močových ciest	glykozúria, intersticiálna nefritída, renálna dysfunkcia, renálne zlyhanie	menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	horúčka, závrat	menej časté

<sup>1</sup> 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 Loristou H nie sú dostupné žiadne konkrétne údaje. Liečba je symptomatická a podporná. Liečba Loristou H 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

O predávkovaní u ľudí sú k dispozícii iba obmedzené údaje. Najpravdepodobnejšími prejavmi predávkovania sú hypotenzia a tachykardia, ale v dôsledku parasympatickej (vágovej) stimulácie by sa tiež mohla vyskytnúť bradykardia. Ak dôjde k symptomatickej hypotenzii, má sa začať podporná liečba.

Losartan, ani jeho aktívny metabolit sa nedajú odstrániť hemodialýzou.

### Hydrochlórtiazid

Najčastejšie pozorované prejavy a príznaky sú spôsobené depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia, hyponatriémia) a dehydratáciou v dôsledku nadmernej diurézy. Ak bol podaný aj digoxín, hypokaliémia môže zvýrazniť srdcovú arytmiu.

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty angiotenzínu II a diuretiká, ATC kód: C09DA01.

#### Losartan/hydrochlórtiazid

Preukázalo sa, že zložky Loristy H majú aditívny účinok na zníženie krvného tlaku, znižujú krvný tlak výraznejšie, ako každá zložka samostatne. Tento účinok sa považuje za dôsledok komplementárneho pôsobenia oboch zložiek. Hydrochlórtiazid navyše, ako dôsledok svojho diuretického účinku, zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu, zvyšuje sekréciu aldosterónu, znižuje sérovú hladinu draslíka a zvyšuje hladinu angiotenzínu II. Podanie losartanu blokuje všetky fyziologicky dôležité účinky angiotenzínu II a inhibíciou aldosterónu môže znižovať úbytok draslíka vyvolaný diuretikom.

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

Antihypertenzný účinok Loristy H pretrváva počas 24 hodín. V klinických štúdiách trvajúcich najmenej 1 rok antihypertenzný účinok pri kontinuálnej liečbe pretrvával. Napriek významnému poklesu krvného tlaku nemalo podanie Loristy H klinicky významný vplyv na tepovú frekvenciu. V klinických skúšaníach po 12 týždňoch liečby kombináciou losartan 50 mg/hydrochlórtiazid 12,5 mg sa diastolický krvný tlak, meraný u sediaceho pacienta pred podaním lieku a po podaní, znížil v priemere o 13,2 mmHg.

Lorista H je účinná pri znižovaní krvného tlaku u mužov aj žien bez rozdielu rasy, u mladších (< 65 rokov) aj u starších pacientov (≥ 65 rokov) a je účinná pri všetkých stupňoch hypertenzie.

#### Losartan

Losartan je syntetický perorálny antagonista receptorov (typ AT<sub>1</sub>) angiotenzínu II.

Angiotenzín II, silný vazokonstriktor, je primárny aktívny hormón systému renín-angiotenzín a je dôležitým determinantom patofyziológie hypertenzie. Angiotenzín II sa viaže na AT<sub>1</sub> receptory, ktoré sa nachádzajú v mnohých tkanivách (napr. 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 svalstva.

Losartan selektívne blokuje AT<sub>1</sub> receptory. *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 degradujúci 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 reninovej 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 receptorov angiotenzínu II. Po ukončení liečby losartanom klesli hodnoty PRA a angiotenzínu II v priebehu 3 dní na svoje východiskové hodnoty.

Losartan, ako aj jeho hlavný aktívny metabolit majú oveľa väčšiu afinitu k AT<sub>1</sub> receptorom než k AT<sub>2</sub> receptorom. Aktívny metabolit je v hmotnostnom vyjadrení 10- až 40-krát účinnejší ako losartan.

V štúdií osobitne navrhnutých na hodnotenie 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 signifikantne nižšia ako u pacientov liečených ACE inhibítormi. 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 s placebom (2,6 %) alebo hydrochlórtiazidom (4,1 %), zatiaľ čo incidencia kašľa pri ACE inhibítormi bola 8,8 %.

U nediabetických hypertenzných pacientov s proteinúriou podávanie draselnej soli losartanu významne znižuje proteinúriu, frakčnú exkréciu albumínu a IgG. Losartan zachováva 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 pretrvávajúci účinok na plazmatický noradrenalín.

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

### Štúdie hypertenzie

V kontrolovaných klinických štúdiách viedlo podávanie losartanu raz denne pacientom s miernou až stredne závažnou esenciálnou hypertenziou ku štatisticky významnému poklesu systolického a diastolického krvného tlaku. Merania krvného tlaku 24 hodín po dávke oproti meraniam 5 – 6 hodín po dávke preukázali zníženie krvného tlaku počas 24 hodín; pričom prirodzený denný rytmus ostal 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 vzostupu krvného tlaku (*rebound* fenomén). Napriek výraznému zníženiu krvného tlaku nemal losartan klinicky významný účinok na srdcový rytmus.

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

### Štúdia LIFE

Štúdia „Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension“ (LIFE) bola randomizovaná, trojito zaslepená, 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 raz 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 pripísané najmä zníženiu incidencie cievnej mozgovej príhody. Liečba losartanom znížila riziko cievnej mozgovej príhody oproti atenololu 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 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.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu 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 aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirénu 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 následným zvýšením úbytku draslíka a bikarbonátu močom a poklesom draslíka v sére. Angiotenzín II je mediátor dráhy renín-aldosterón, a preto má súbežné podávanie antagonistu receptorov 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 pretrváva približne 6 – 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 vstrebáva a pri metabolizme prvého prechodu sa tvorí aktívny metabolit kyselina karboxylová a iné neaktívne metabolity. Systémová biologická dostupnosť po užití tabliet losartanu je približne 33 %. Priemerná maximálna koncentrácia losartanu sa dosahuje v priebehu 1 hodiny a jeho aktívneho metabolitu za 3 – 4 hodiny. Príjem bežnej stravy pri podávaní lieku nemal klinicky významný vplyv na profil plazmatických koncentrácií losartanu.

### Distribúcia

#### *Losartan*

Losartan aj jeho aktívny metabolit sa  $\geq 99\%$  viažu na bielkoviny plazmy, najmä na albumín. Distribučný objem losartanu je 34 litrov. Štúdie na potkanoch naznačujú, že losartan iba slaboch prechádza hematoencefalickou bariérou, ak vôbec.

#### *Hydrochlórtiazid*

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

### Biotransformácia

#### *Losartan*

Asi 14 % intravenózne alebo perorálne podanej dávky losartanu sa premieňa na aktívny metabolit. Po perorálnom a intravenóznom podaní  $^{14}\text{C}$ -značenej draselnej soli losartanu sa cirkulujúca rádioaktivita v plazme prisudzuje predovšetkým losartanu a jeho aktívnemu metabolitu. Približne u 1 % sledovaných osôb sa pozorovala minimálna premena losartanu na aktívny metabolit.

Okrem aktívneho metabolitu sa tvoria aj neaktívne metabolity, vrátane dvoch hlavných metabolitov tvorených hydroxyláciou vedľajšieho butylového reťazca a menej významného metabolitu, N-2-tetrazol-glukuronidu.

### 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 nezmenené močom a približne 6 % dávky sa vylúči močom vo forme aktívneho metabolitu. Farmakokinetika losartanu a jeho aktívneho metabolitu je lineárna v rozmedzí dávky až do 200 mg perorálne podanej draselnej soli losartanu.

Po perorálnom podaní klesá plazmatická koncentrácia losartanu a jeho aktívneho metabolitu polyexponenciálne s konečným polčasom približne 2 hodiny pre losartan a 6 – 9 hodín pre jeho aktívny metabolit. Pri podávaní dávky 100 mg 1-krát denne sa v plazme losartan a ani jeho aktívny metabolit výrazne nekumulujú.

Na eliminácii losartanu a jeho metabolitov sa podieľa vylučovanie žľou aj močom.

Po perorálnej dávke izotopom  $^{14}\text{C}$ -značeného losartanu sa u človeka približne 35 % izotopom značenej látky (rádioaktivity) vylúči močom a 58 % stolicou.

### *Hydrochlórtiazid*

Hydrochlórtiazid sa nemetabolizuje, ale rýchlo sa vylučuje obličkami. Pri monitorovaní plazmatickej hladiny počas najmenej 24 hodín sa jeho plazmatický polčas pohyboval medzi 5,6 – 14,8 hodinami. Najmenej 61 % perorálne podanej 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 hypertonikov sa výrazne neodlišujú od hodnôt zistených u mladších hypertonikov.

#### *Losartan*

Po perorálnom podaní pacientom s miernou až stredne závažnou alkoholickou cirhózou pečene bola plazmatická koncentrácia losartanu 5-krát vyššia a jeho aktívneho metabolitu 1,7-krát vyššia v porovnaní s mladými dobrovoľníkmi mužského pohlavia.

Farmakokinetické štúdie ukázali, že AUC losartanu sa u zdravých japonských a nejaponských mužov nelíši. Avšak AUC metabolitu – kyseliny karboxylovej (E-3174) sa medzi dvoma skupinami líši s približne 1,5-násobne vyššou expozíciou u japonských ako u nejaponských subjektov. Klinický význam týchto výsledkov nie je známy.

Losartan ani jeho aktívny metabolit sa nedajú odstrániť hemodialýzou.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

**Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií všeobecnej farmakológie a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.** Toxický potenciál kombinácie losartan/hydrochlórtiazid sa hodnotil v štúdiách chronickej toxicity trvajúcich až 6 mesiacov po perorálnom podaní potkanom a psom a zmeny pozorované v týchto štúdiách s kombinovaným liekom boli spôsobené prevažne zložkou losartanu. 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 graviditou a počas nej, pozorovala sa toxicita u plodu dokázaná miernym zvýšením nadpočetných rebier v generácii F<sub>1</sub>. Tak, ako sa pozorovalo v štúdiách so samotným losartanom, vyskytli sa nežiaduce účinky na plod a novorodené potkany vrátane renálnej toxicity a smrti plodu, keď boli gravidné samice potkanov liečené kombináciou losartan/hydrochlórtiazid počas neskorého gestačného štádia a/alebo laktácie.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### *Jadro tablety:*

predželatinovaný kukuričný škrob  
mikrokryštalická celulóza  
monohydrát laktózy  
stearát horečnatý

#### *Filmová obal'ovacia vrstva:*

hypromelóza  
makrogol 4000  
chinolínová žlt' (E104)  
mastenec  
oxid titaničitý (E171)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov

*HDPE fľaša na tablety:*

Po prvom otvorení fľaše sa má liek použiť do 100 dní.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Al/PVC/PVDC priehľadný blister, škatuľka.

Veľkosti balení: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 a 112 filmom obalených tabliet.

Polyetylénová (HDPE, biela) fľaša na tablety s bezpečnostným polypropylénovým (PP, bielym) uzáverom: 100 filmom obalených tabliet, v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovinsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

58/0154/08-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 22. apríla 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. januára 2012

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv ([www.sukl.sk](http://www.sukl.sk)).