

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Lozap H
50 mg/12,5 mg
filmom balené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta Lozapu H obsahuje 50 mg draselnej soli losartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu (HCTZ).

Pomocná látka so známym účinkom: ponso 4R.
Každá tableta obsahuje 0,0003 mg ponso 4R.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.
Žlté oválne filmom obalené tablety s deliacou ryhou na oboch stranách; veľkosť tabliet približne 14 x 7 mm.
Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Lozap H je indikovaný na liečbu esenciálnej hypertenzie u pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný samotným losartanom alebo hydrochlórtiazidom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Hypertenzia

Losartan a hydrochlórtiazid nie je určený na použitie ako počiatočná terapia, ale u pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný samotnou draselnou soľou losartanu alebo hydrochlórtiazidom. Odporúča sa titrácia dávky s jednotlivými zložkami (losartan a hydrochlórtiazid). Ak je to klinicky vhodné, u pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný, je možné zvážiť priamu zmenu z monoterapie na fixnú kombináciu. Zvyčajná udržiavacia dávka lieku Lozap H je jedna tableta raz denne. Pacientom, ktorí neodpovedajú adekvátne na Lozap H, je možné zvýšiť dávku na dve tablety Lozapu H raz denne. Maximálna dávka sú dve tablety Lozapu H raz denne. Vo všeobecnosti sa antihypertenzívny účinok dosiahne v priebehu troch až štyroch týždňov od začiatku liečby.

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č. 2021/06702-Z1B

Použitie u pacientov s poruchou funkcie obličiek a u hemodialyzovaných pacientov

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

Použitie u pacientov s depléciou intravaskulárneho objemu

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

Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene

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

Použitie u starších pacientov

U starších pacientov nie je zvyčajne potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

Nie sú žiadne skúsenosti u detí a dospelých. Preto sa losartan/hydrochlórtiazid nemá podávať deťom a dospelým do 18 rokov.

Spôsob podávania

Lozap H sa môže podávať s inými antihypertenzívami.

Tablety Lozapu H sa majú prehltnúť a zapíť pohárom vody.

Lozap H sa môže podávať spolu s jedlom alebo aj bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivosť na losartan, na liečivá odvodené od sulfónamidov (ako je hydrochlórtiazid) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, uvedených v časti 6.1;
- hypokaliémia lebo hyperkalcémia rezistentná na liečbu;
- ťažká porucha funkcie pečene; cholestáza a obštrukčné ochorenia žlčových ciest;
- refraktérna hyponatriémia;
- symptomatická hyperurikémia/dna;
- 2. a 3. trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6);
- ťažká porucha funkcie obličiek (t. j. klírens kreatinínu < 30 ml/min);
- anúria.

Súbežné používanie Lozapu H 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

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č. 2021/06702-Z1B

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

Nerovnováha elektrolytov

Nerovnováha elektrolytov je častá u pacientov s poškodením obličiek, s diabetom alebo bez diabetu a má sa liečiť. Preto sa majú pozorne sledovať plazmatické koncentrácie draslíka a hodnoty klírensu kreatinínu; obzvlášť starostlivo majú byť monitorovaní pacienti so srdcovým zlyhaním a klírensom kreatinínu medzi 30 – 50 ml/min. Súbežné užívanie diuretik šetriacich draslík, suplementov draslíka a náhrad solí obsahujúcich draslík s losartanom/hydrochlórtiazidom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie pečene

Na základe farmakokinetických údajov, ktoré poukazujú na signifikantne zvýšené plazmatické koncentrácie losartanu u cirhotických pacientov, sa má Lozap H opatrne používať u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v anamnéze. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú s losartanom žiadne terapeutické skúsenosti. Preto je Lozap H u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene kontraindikovaný (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

V dôsledku inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón systému boli hlásené zmeny vo funkcii obličiek, vrátane zlyhania obličiek (najmä u pacientov, u ktorých funkcia obličiek závisí od systému renín-angiotenzín-aldosterón, ako sú pacienti s ťažkou srdcovou nedostatočnosťou alebo pacienti s už existujúcou renálnou dysfunkciou). Tak ako pri iných liekoch, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, bolo u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárnej obličky hlásené zvýšenie močoviny v krvi a kreatinínu v sére; tieto zmeny renálnej funkcie môžu byť po vysadení liečby reverzibilné. U pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárnej obličky sa má losartan používať s 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 renín-angiotenzínového systému. Preto sa použitie Lozapu H neodporúča.

Koronárna choroba srdca a cerebrovaskulárne ochorenie

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

Srdcové zlyhanie

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

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

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č. 2021/06702-Z1B

Podľa pozorovaní inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzínu, losartan a iné antagonisty angiotenzínu sú očividne menej účinné pri znižovaní krvného tlaku u černochovo ako u ľudí s inou farbou pleti, potenciálne z dôvodu vyššej prevalencie nízkej hladiny renínu v populácii hypertenzívnych pacientov čiernej pleti.

Gravidita

AIIRAs sa nemajú začať užívať počas gravidity.

Pokiaľ nie je pokračujúca liečba losartanom/HCTZ (antagonistom receptora angiotenzínu II (AIIRA)) považovaná za nevyhnutnú, pacientky plánujúce otehotnieť majú prejsť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil na použitie v gravidite.

Ak je už gravidita diagnostikovaná, terapia s AIIRAs sa má okamžite prerušiť a ak je to vhodné, má sa nasadiť alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie ACE inhibítorov, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím ACE inhibítorov, 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. ACE inhibítory a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Hydrochlórtiazid

Hypotenzia a nerovnováha vody a elektrolytov

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

Metabolické a endokrinné účinky

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

Tiazidy môžu znižovať vylučovanie kalcia do moču a spôsobiť mierne a prechodné zvýšenie jeho sérovej hladiny. Významná hyperkaliémia môže byť príznakom latentného hyperparatyreoidizmu. Tiazidy sa majú vysadiť pred vykonaním testu funkcie prítstnej žľazy.

S liečbou tiazidovými diuretikami môže súvisieť zvýšenie hladiny cholesterolu a triglyceridov.

Liečba tiazidmi môže u niektorých pacientov náhle vyvolať hyperurikémiu a/alebo dnu, keďže losartan urikémiu znižuje, v kombinácii s hydrochlórtiazidom znižuje hyperurikémiu, ktorá je vyvolaná diuretikami.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene alebo s progresívnym ochorením pečene sa majú tiazidy používať opatrne, keďže môžu spôsobiť intrahepatálnu cholestázu, a keďže malé zmeny rovnováhy tekutín a elektrolytov môžu vyvolať pečeneňovú kómu.

Lozap H je u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene kontraindikovaný (pozri časti 4.3 a 5.2).

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

Hydrochlórtiazid je sulfónamid. Sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zhoršenia zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a zvyčajne sa vyskytnú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov po začatí užívania liekov. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárna liečba je zastaviť užívanie lieku tak rýchlo, ako je to možné. V prípade, ak vnútroočný tlak zostáva nekontrolovateľný, je potrebné vziať do úvahy rýchle lekárske alebo chirurgické ošetrenie. Rizikové faktory pre rozvoj akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať alergiu na sulfónamid alebo na penicilín v anamnéze (pozri časť 4.8).

Nemelanómová rakovina kože

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

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

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, Lozap 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.

Iné

U pacientov, ktorí užívajú tiazidy, môže vzniknúť reakcia z precitlivenosti pri pozitívnej aj negatívnej alergickkej anamnéze či anamnéze bronchiálnej astmy. Po použití tiazidov bola hlásená exacerbácia alebo aktivácia systémového *lupusu erythematosus*.

Pomocná látka

Liek obsahuje farbivo ponso 4R, ktoré môže vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcieLosartan

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

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č. 2021/06702-Z1B

Tak ako pri iných liekoch, ktoré blokujú angiotenzín II alebo jeho účinky, súbežné užívanie diuretík šetriacich draslík (napr. spironolaktónu, triamterénu, amiloridu), suplementov draslíka alebo náhrad solí obsahujúcich draslík môže viesť k zvýšeniu draslíka v sére. Súbežné užívanie sa neodporúča. Tak ako pri iných liekoch, ktoré ovplyvňujú vylučovanie sodíka, môže dôjsť k zníženiu exkrécie lítia. Preto, ak majú byť s antagonistami receptora angiotenzínu II súbežne podávané soli lítia, má sa starostlivo monitorovať hladina lítia v sére.

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

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

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím ACE inhibítorov, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako je hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1). Duálna inhibícia musí byť obmedzená na individuálne definované prípady pri starostlivom sledovaní krvného tlaku, renálnych funkcií a elektrolytov. Nepodávajte súčasne aliskirén s losartanom u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) pozri časť 4.3).

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

Hydrochlórtiazid

Pri súbežnom podávaní môžu nasledujúce 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 opatrne z dôvodu rizika laktátovej acidózy, navodenej možným zlyhaním renálnej funkcie, spojeným 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

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č. 2021/06702-Z1B

gastrointestinálneho traktu až o 85 % pri cholestyramínových živiciach a o 43 % pri cholestipolových živiciach.

Kortikosteroidy, ACTH

Zintenzívnenie deplécie elektrolytov, najmä hypokaliémie.

Presorické amíny (napr. adrenalín)

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

Nedepolarizujúce myorelaxanciá (napr. tubokurarín)

Možné zvýšenie odpovede na myorelaxans.

Lítium

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

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

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

Anticholinergiká (napr. atropín, biperidín)

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

Cytotoxické lieky (napr. cyklofosamid, metotrexát)

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

Salicyláty

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

Metyldopa

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

Cyklosporín

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

Srdcové glykozidy

Tiazidom vyvolaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia môže podporovať nástup 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. srdcovými glykozidmi a antiarytmikami) a pri nasledujúcich 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,

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č. 2021/06702-Z1B

- sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol);
- iné (napr. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycín i. v., halofantrín, mizolastín, pentamidín, terfenadín, vinkamín i. v.).

Kalciové soli

Tiazidové diuretiká môžu v dôsledku zníženia exkrécie zvýšiť hladinu kalcia v sére. Ak je nutné predpísať suplementy kalcia, má sa monitorovať hladina kalcia v sére a dávka kalcia sa má podľa nej upraviť.

Interakcie s laboratórnymi vyšetreniami

Vzhľadom na svoje účinky na metabolizmus kalcia môžu tiazidy interferovať s testami funkcie prístitnej 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 (nájdený v sladkom drievku)

Hydrochlórtiazid môže umocniť nerovnováhu elektrolytov, predovšetkým hypokaliémiu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu II (AIIRA):

Použitie AIIRA sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRA je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

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

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

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

Hydrochlórtiazid

S použitím hydrochlórtiazidu počas gravidity, najmä počas prvého trimestra, sú obmedzené skúsenosti. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné.

Hydrochlórtiazid prechádza cez placentu. Na základe farmakologického mechanizmu účinku môže použitie hydrochlórtiazidu počas druhého a tretieho trimestra ohroziť fetoplacentárnu perfúziu a môže mať účinky na plod a novorodenca, ako sú žltacka, poruchy rovnováhy elektrolytov a trombocytopenia.

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č. 2021/06702-Z1B

Hydrochlórtiazid sa nemá používať pri gestačnom edéme, gestačnej hypertenzii alebo preeklampsii vzhľadom na riziko zníženého objemu plazmy a placentárnej hypoperfúzie, bez pozitívneho účinku na priebeh ochorenia.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na liečbu esenciálnej hypertenzie u gravidných žien, s výnimkou zriedkavých situácií, keď nie je možné použiť žiadnu inú liečbu.

Dojčenie

Antagonisty receptora angiotenzínu II (AIIRA):

Preto že nie sú k dispozícii informácie o užívaní losartanu počas dojčenia, užívanie Lozapu H sa počas dojčenia neodporúča. Vhodnejšie sú iné lieky s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä pri dojčení novorodenca alebo nedonoseného novorodenca.

Hydrochlórtiazid

Hydrochlórtiazid sa vylučuje v malých množstvách do materského mlieka ľudí. Tiazidy vo vysokých dávkach spôsobujú intenzívnu diurézu, čím môžu zabrániť tvorbe mlieka. Užívanie Lozapu H počas dojčenia sa neodporúča. Ak sa Lozap H užíva počas dojčenia, dávky majú byť čo najnižšie.

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 antihypertenzívnej terapie môže niekedy dôjsť k závratu alebo ospalivosti, obzvlášť na začiatku liečby alebo pri zvýšení dávky.

4.8 Nežiaduce účinky

Doleuvedené nežiaduce účinky 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 $< 1/100$,

zriedkavé: $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$,

veľmi zriedkavé: $< 1/10\ 000$,

neznáme: (z dostupných údajov sa nedá stanoviť).

V klinických štúdiách s draselnou soľou losartanu a hydrochlórtiazidom sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky, ktoré by boli špecifické pre túto kombináciu liečiv. Nežiaduce účinky boli obmedzené na tie, ktoré boli predtým pozorované u draselnej soli losartanu a/alebo u hydrochlórtiazidu.

V kontrolovaných klinických štúdiách esenciálnej hypertenzie bol závrat jediným hláseným s liekom súvisiacim nežiaducim účinkom, ktorého incidencia bola vyššia ako pri placebe u 1 % alebo viac pacientov liečených losartanom a hydrochlórtiazidom. Okrem týchto účinkov boli po uvedení kombinácie losartanu/hydrochlórtiazidu na trh hlásené nasledujúce ďalšie nežiaduce reakcie:

Poruchy nervového systému

Neznáme: dysgeúzia

Poruchy ciev

Neznáme: ortostatické účinky závislé od dávky

Poruchy pečene a žlčových ciest

Zriedkavé: hepatitída.

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č. 2021/06702-Z1B

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Neznáme: kožný lupus erythematosus

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Zriedkavé: hyperkaliémia, zvýšenie ALT.

Nežiaduce účinky, ktoré sa pozorovali pri jednej zo zložiek lieku a môžu byť potenciálnymi nežiaducimi účinkami pri draselnej soli losartanu/hydrochlorťiazide, sú tieto:

Losartan

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené u losartanu v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh:

Poruchy krvi a lymfatického systému

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

Neznáme: trombocytopenia

Poruchy imunitného systému

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

Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté: anorexia, dna

Psychické poruchy

Časté: insomnia

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

Poruchy oka

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

Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté: vertigo, tinnitus

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

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

Poruchy ciev

Menej časté: vaskulitída

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č. 2021/06702-Z1B

Časté: kašeľ, infekcia horných dýchacích ciest, nazálna kongescia, sínusitída, ochorenie sínusov
Menej časté: faryngeálny diskomfort, faryngitída, laryngitída, dyspnoe, bronchitída, epistaxa, rinitída, respiračná kongescia

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: bolesť brucha, nauzea, hnačka, dyspepsia
Menej časté: krátkodobá zápcha, bolesť zubov, sucho v ústach, plynatosť, gastritída, vracanie, dlhodobá zápcha
Neznáme: pankreatitída

Poruchy pečene a žlčových ciest

Neznáme: abnormality funkcie pečene

Poruchy kože a podkožného tkaniva

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

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: svalový kŕč, bolesť chrbta, bolesť nohy, myalgia
Menej časté: bolesť ramena, opuch kĺbu, bolesť v kolene, muskuloskeletálna bolesť, bolesť v pleci, stuhnutosť, artralgia, artritída, koxalgia, fibromyalgia, svalová slabosť
Neznáme: rabdomyolýza

Poruchy obličiek a močových ciest

Časté: porucha funkcie obličiek, zlyhanie 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 malígne 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

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č. 2021/06702-Z1B

Zriedkavé: anafylaktická reakcia

Poruchy metabolizmu a výživy

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

Psychické poruchy

Menej časté: insomnia

Poruchy nervového systému

Časté: cefalalgia

Poruchy oka

Menej časté: prechodné rozmazané videnie, xantopsia

Neznáme: choroidálna efúzia, sekundárny akútne glaukóm s uzavretým uhlom a/alebo akútna myopia

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

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Menej časté: svalové kŕče

Poruchy obličiek a močových ciest

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

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté: horúčka, závrat

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

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č. 2021/06702-Z1B

O liečbe predávkovania losartanom a hydrochlórtiazidom nie sú k dispozícii žiadne špecifické údaje. Liečba je symptomatická a podporná. Terapia Lozapom 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

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

Hydrochlórtiazid

Najčastejšími pozorovanými známami a príznakmi sú tie, ktoré sú zapríčinené depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia, hyponatriémia) a dehydratácia v dôsledku nadmernej diurézy. Ak bol podaný aj digitális, môže hypokaliémia zvýrazniť srdcové arytmie. Nebolo stanovené, do akej miery sa dá hydrochlórtiazid odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihypertenzívum, kombinácia obsahujúca antagonistu receptora angiotenzínu II a tiazidové diuretikum.

ATC kód: C09DA01

Losartan/hydrochlórtiazid

Preukázalo sa, že losartan a hydrochlórtiazid majú aditívny účinok na zníženie krvného tlaku, znižujú krvný tlak výraznejšie, než každá zložka samostatne. O tomto účinku sa usudzuje, že je výsledkom navzájom sa dopĺňajúceho pôsobenia oboch zložiek. Ako dôsledok svojho diuretického účinku hydrochlórtiazid navyše 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 straty draslíka, ktoré sú vyvolané diuretickou liečbou.

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

Antihypertenzný účinok losartanu/ hydrochlórtiazidu pretrváva počas 24 hodín. V klinických štúdiách, ktoré trvali minimálne jeden rok, antihypertenzný účinok pri kontinuálnej liečbe pretrvával. Aj napriek významnému poklesu krvného tlaku nemalo podanie losartanu/ hydrochlórtiazidu žiadny klinicky významný vplyv na srdcovú frekvenciu. V klinických štúdiách 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.

Kombinácia losartan 50 mg/hydrochlórtiazid 12,5 mg je účinný pri znižovaní krvného tlaku u mužov aj u žien a bez rozdielu rasy, u pacientov mladších (< 65 rokov) aj u pacientov starších (≥ 65 rokov), a je účinný u všetkých stupňov hypertenzie.

Losartan

Losartan je synteticky vyrobený perorálny antagonistu receptora (typ AT₁) angiotenzínu II.

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

Losartan selektívne blokuje AT₁ receptor. *In vitro* a *in vivo* losartan a jeho farmakologicky aktívny metabolit – karboxylová kyselina E-3174 blokujú všetky fyziologicky relevantné účinky angiotenzínu II, bez ohľadu na jeho zdroj alebo dráhu jeho syntézy. Losartan nemá agonistický účinok, ani neblokuje iné hormonálne receptory alebo iónové kanály dôležité v kardiovaskulárnej regulácii. Okrem toho losartan neinhibuje ACE (kininázu II), enzým, ktorý degraduje bradykinín. Preto nedochádza k nárastu nežiaducich účinkov sprostredkovaných bradykinínom.

Odstránenie negatívnej spätnej väzby angiotenzínu II na sekréciu renínu vedie počas podávania losartanu ku zvýšeniu plazmatickej renínovej aktivity (PRA). Zvýšenie PRA vedie k zvýšeniu hladiny angiotenzínu II v plazme. Napriek týmto zvýšeniam zostáva antihypertenzívny účinok a supresia koncentrácie plazmatického aldosterónu zachovaná, čo svedčí o účinnej blokade receptora angiotenzínu II. Po ukončení liečby losartanom hodnoty PRA a angiotenzínu II klesli v priebehu 3 dní na svoje východiskové hodnoty. Losartan aj jeho hlavný aktívny metabolit majú oveľa väčšiu afinitu k AT₁ receptoru než k AT₂ receptoru. Na základe porovnania hmotností je aktívny metabolit 10- až 40-krát účinnejší ako losartan.

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

U nediabetických hypertenzívnych pacientov s proteinúriou podávanie draselnej soli losartanu významne znižuje proteinúriu, frakčnú exkréciu albumínu a IgG. Losartan udržiava rýchlosť glomerulárnej filtrácie a znižuje filtračnú frakciu. Losartan spravidla spôsobuje pokles kyseliny močovej v sére (zvyčajne < 0,4 mg/dl), ktorý počas dlhodobej terapie pretrvával.

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

U pacientov so zlyhaním ľavej komory vyvolali 25 mg a 50 mg dávky losartanu pozitívne hemodynamické a neurohormonálne účinky charakterizované zvýšením kardiálneho indexu a poklesom tlaku v zaklinení pulmonálnych kapilár, poklesom systémovej vaskulárnej rezistencie, priemerného systémového arteriálneho tlaku a srdcového rytmu a znížením cirkulujúcich hladín aldosterónu a noradrenalinu. Výskyt hypotenzie bol u týchto pacientov so zlyhaním srdca závislý od veľkosti dávky.

Štúdie hypertenzie

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

Ukončenie liečby losartanom u hypertenzívnych 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 hypertenzívnych pacientov.

Štúdia LIFE

Štúdia „Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension“ (LIFE) bola randomizovaná, trojitá 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 raz denne alebo atenolol 50 mg raz 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 beta-blokátorov.

Priemerná dĺžka sledovania bola 4,8 roka.

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

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 ACE inhibítora a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes 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 ACE inhibítory a blokátory receptorov angiotenzínu II.

ACE inhibítory 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 diabetes 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 viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievných 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 antihypertenzívneho účinku tiazidových diuretík nie je úplne známy. Tiazidy ovplyvňujú renálny tubulárny mechanizmus reabsorpcie elektrolytov, priamo zvyšujú exkréciu sodíka a chloridu v približne rovnakých množstvách. Diuretický účinok hydrochlórtiazidu znižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickú aktivitu renínu a zvyšuje sekréciu aldosterónu s následnými zvýšeniami úbytku draslíka a bikarbonátu v moči a zníženiami draslíka v sére. Renín-aldosterónové spojenie je sprostredkované angiotenzínom II, a preto má súbežné podávanie

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č. 2021/06702-Z1B

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, antihypertenzívny 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 ($\sim 25\,000$ mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku ($\sim 100\,000$ mg) (pozri aj časť 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Losartan

Po perorálnom podaní sa losartan dobre vstrebáva a pri metabolizme prvého prechodu vytvára aktívny metabolit kyseliny karboxylovej a ďalšie neúčinné metabolity. Systémová biologická dostupnosť pri užití tabliet s obsahom losartanu je asi 33 %. Priemerná maximálna koncentrácia losartanu sa dosiahne v priebehu 1 hodiny a jeho účinného 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 sa z viac ako 99 % viažu na bielkoviny plazmy, predovšetkým na albumín. Distribučný objem losartanu je 34 litrov. Štúdie na potkanoch ukazujú, že losartan iba minimálne prechádza, pokiaľ vôbec prechádza, hematoencefalickou bariérou.

Hydrochlórtiazid

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

Biotransformácia

Losartan

Asi 14 % intravenózne či perorálne podávanej dávky losartanu sa premieňa na jeho aktívny metabolit. Po perorálnom alebo intravenóznom podaní losartanu draselného značeného izotopom ^{14}C sa cirkulujúca rádioaktivita v plazme pripisuje predovšetkým losartanu a jeho aktívnemu metabolitu. Minimálna premena losartanu na účinný metabolit bola pozorovaná asi u 1 % sledovaných jedincov. Okrem aktívneho metabolitu sa tvoria aj inaktívne metabolity vrátane dvoch hlavných metabolitov tvorených hydroxyláciou vedľajšieho butylového reťazca a menej významného metabolitu, N-2 tetrazolglukuronidu.

Eliminácia

Losartan

Plazmatický klírens losartanu je asi 600 ml/min a jeho aktívneho metabolitu 50 ml/min. Renálny klírens losartanu je asi 74 ml/min a jeho aktívneho metabolitu 26 ml/min. Pri perorálnom podávaní losartanu sa približne 4 % dávky vylúči v nezmenenej forme močom a asi 6 % dávky sa vylúči močom vo forme účinného metabolitu. Pri perorálnych dávkach draseľnej soli losartanu až do 200 mg je farmakokinetika losartanu a jeho aktívneho metabolitu lineárna.

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

Na eliminácii losartanu a jeho metabolitov sa podieľa vylučovanie žľouchou aj močom. Po perorálnej dávke izotopom ^{14}C -značeného losartanu u človeka sa približne 35 % izotopom značenej látky vylúči v moči a 58 % v stolici.

Hydrochlórtiazid

Hydrochlórtiazid nie je metabolizovaný, ale rýchlo sa vylučuje obličkami. Z výsledkov sledovania plazmatickej hladiny počas doby najmenej 24 hodín vyplynulo, že plazmatický polčas sa pohybuje medzi 5,6 a 14,8 hodinami. Minimálne 61 % perorálnej dávky sa vylúči v nezmenenej forme do 24 hodín.

Charakteristika po podaní u pacientov

Losartan/hydrochlórtiazid

Plazmatické koncentrácie losartanu a jeho aktívneho metabolitu a absorpcia hydrochlórtiazidu u starších hypertonikov sa výrazne neodlišujú od hodnôt, ktoré boli zistené u mladších hypertonikov.

Losartan

Po perorálnom podaní pacientom s miernou až strednou alkoholickou cirhózou pečene bola koncentrácia losartanu 5-krát a jeho aktívneho metabolitu v plazme 1,7-krát vyššia než u mladých dobrovoľníkov mužského pohlavia.

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.

Ani losartan, ani jeho aktívny metabolit sa nedajú odstrániť hemodialýzou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií všeobecnej farmakológie, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Toxický potenciál kombinácie losartan/hydrochlórtiazid sa hodnotil v štúdiách chronickej toxicity trvajúcich až 6 mesiacov po perorálnom podaní potkanom a psom 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 močoviny v sére, zníženie hmotnosti srdca (bez histologického korelátu) a gastrointestinálne zmeny (lézie na sliznici, vredy, erózie, hemorágie). Pri potkanoch alebo králikoch liečených kombináciou losartan/hydrochlórtiazid nebol

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č. 2021/06702-Z1B

žiadny dôkaz teratogenity. Keď boli samice potkanov liečené pred graviditou a počas nej, pozorovala sa toxicita plodu dokázaná miernym zvýšením nadpočetných rebier v generácii F₁. Tak ako sa pozorovalo v štúdiách so samotným losartanom, nežiaduce účinky na plod a novorodenca, vrátane renálnej toxicity a smrti plodu sa vyskytli, keď boli gravidné samice potkanov liečené kombináciou losartan/hydrochlórtiazid počas neskorého gestačného štádia a/alebo laktácie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza
 manitol (E 421)
 sodná soľ kroskarmelózy
 povidón 30
 stearát horečnatý
 hypromelóza 2910/5
 makrogol 6 000
 mastenec
 simetikónová emulzia SE 4 (E 900) (polydimetylsiloxán, metylcelulóza, kyselina sorbová)
 oxid titaničitý /E 171/
 hlinitý lak chinolínovej žlte /E 104/
 hlinitý lak ponso 4R /E 124/

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C vo vnútornom a vonkajšom obale.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/Al blister, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.
 Veľkosť balenia: 10, 30 alebo 90 obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č. 2021/06702-Z1B

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10 – Dolní Měcholupy
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

58/0371/03-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. decembra 2003
Dátum posledného predĺženia: 22. októbra 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2022