

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lorista H 100 mg/25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje losartanum kalicum 100 mg, což odpovídá 91,52 mg losartanu, a hydrochlorothiazidum 25 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: laktosa 119,95 mg/tableta.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Tablety jsou žluté, oválné, mírně bikonvexní, potahované tablety, rozměr tablety je 8 mm × 15 mm, tloušťka 5,1–6,1 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze u pacientů, jejichž krevní tlak není řádně zvládnán losartanem nebo hydrochlorothiazidem v monoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Hypertenze

Kombinace losartan a hydrochlorothiazid není určena k zahajovací léčbě, ale k léčbě pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně zvládnán podáváním draselné soli losartanu nebo hydrochlorothiazidu v monoterapii.

Doporučuje se titrace dávky jednotlivých složek (losartanu a hydrochlorothiazidu).

Pokud je to z klinického hlediska vhodné, lze přímou změnu z monoterapie na fixní kombinaci zvážit u pacientů, jejichž krevní tlak není odpovídajícím způsobem upraven.

Obvyklá udržovací dávka přípravku Lorista H je jedna tableta přípravku Lorista H 50 mg/12,5 mg (losartan 50 mg/HCTZ 12,5 mg) jednou denně. U pacientů, kteří odpovídajícím způsobem na léčbu přípravkem Lorista H 50 mg/12,5 mg nereagují, lze dávku zvýšit na jednu tabletu přípravku Lorista H 100 mg/25 mg (losartan 100 mg/HCTZ 25 mg) jednou denně. Maximální dávka je jedna tableta přípravku Lorista H 100 mg/25 mg jednou denně. Obecně platí, že antihypertenzního účinku se dosáhne do tří až čtyř týdnů po zahájení léčby. Přípravek Lorista H 100 mg/12,5 mg (losartan 100 mg/HCTZ 12,5 mg) je k dispozici pro ty pacienty, kteří byli titrováni na dávku 100 mg losartanu a kteří vyžadují další úpravu krevního tlaku.

Použití u pacientů s poruchou funkce ledvin a u pacientů na hemodialýze

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (tj. clearance kreatininu 30–50 ml/min) není žádná úprava zahajovací dávky potřebná. Tablety losartanu s hydrochlorothiazidem se u pacientů na hemodialýze nedoporučují.

Tablety losartan/HCTZ se u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (tj. clearance kreatininu < 30 ml/min) nesmějí používat (viz bod 4.3).

Použití u pacientů s poruchou funkce jater

Přípravek Lorista H je u pacientů s těžkou poruchou funkce jater kontraindikován (viz bod 4.3).

Použití u pacientů s deplecí intravaskulárního objemu

Před podáním tablet losartan/HCTZ je nutno upravit depleci objemu a/nebo sodíku.

Starší osoby

U starších osob není obvykle úprava dávky potřebná.

Pediatrická populace

U dětí a dospívajících (< 18 let) nejsou k dispozici žádné zkušenosti. Dětem a dospívajícím se tudíž nesmí kombinace losartan/hydrochlorothiazid podávat.

Způsob podání

Přípravek Lorista H lze podávat spolu s jinými antihypertenzivy (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Přípravek Lorista H je nutno zapíjet sklenicí vody.

Přípravek Lorista H lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, na deriváty sulfonamidu (jako je hydrochlorothiazid) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypokalemie nebo hyperkalcemie odolné vůči léčbě.
- Těžká porucha funkce jater; cholestáza a obstrukční poruchy žlučových cest.
- Refrakterní hyponatremie.
- Symptomatická hyperurikemie/dna.
- 2. a 3. trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Těžká porucha funkce ledvin (tj. clearance kreatininu < 30 ml/min).
- Anurie.
- Souběžné užívání přípravku Lorista H s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Losartan

Angioedém

Pacienti s angioedémem v anamnéze (otok tváře, rtů, hrdla a/nebo jazyka) musí být pečlivě sledováni (viz bod 4.8).

Hypotenze a deplece intravaskulárního objemu

U pacientů s deplecí objemu a/nebo sodíku v důsledku silné diuretické léčby, omezení příjmu solí v potravě, průjmu nebo zvracení se zvláště po první dávce může vyskytnout symptomatická hypotenze. Tyto stavy je nutno před podáním tablet přípravku Lorista H napravit (viz body 4.2 a 4.3).

Poruchy rovnováhy elektrolytů

Poruchy rovnováhy elektrolytů jsou u pacientů s poruchou funkce ledvin, ať již s diabetem nebo bez něj, časté, přičemž je nutno se jimi zabývat. Plazmatické koncentrace draslíku a hodnoty clearance kreatininu musí tedy být pečlivě sledovány; zvláště musí být pečlivě sledováni pacienti se srdečním

selháním a clearance kreatininu mezi 30 a 50 ml/min.

Souběžné užívání kalium šetřících diuretik, doplňků draslíku, substitutů solí obsahujících draslík nebo jiných léků, které mohou zvyšovat hladinu draslíku v séru (např. přípravky obsahující trimethoprim) s kombinací losartan/hydrochlorothiazid se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Porucha funkce jater

Na základě farmakokinetických údajů, které prokazují významně zvýšené plazmatické koncentrace losartanu u cirhotických pacientů, musí být pacientům s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater v anamnéze přípravek Lorista H podáván opatrně. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou s losartanem žádné terapeutické zkušenosti. Přípravek Lorista H je tudíž u pacientů s těžkou poruchou funkce jater kontraindikován (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

V důsledku inhibice renin-angiotensinového systému byly hlášeny změny renálních funkcí, včetně selhání ledvin (zejména u pacientů, u kterých je funkce ledvin závislá na systému renin-angiotensin-aldosteron, jako jsou pacienti s těžkou srdeční nedostatečností nebo se stávající dysfunkcí ledvin).

Stejně jako u jiných léků, které ovlivňují systém renin-angiotensin-aldosteron, bylo rovněž u pacientů s bilaterální stenózou renální arterie nebo se stenózou této arterie vedoucí k jediné ledvině hlášeno zvýšení močoviny v krvi a sérového kreatininu; tyto změny renálních funkcí mohou být po ukončení léčby reverzibilní. Losartan musí být u pacientů s bilaterální stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie vedoucí k jediné ledvině používán opatrně.

Transplantace ledvin

U pacientů s nedávnou transplantací ledvin nejsou žádné zkušenosti.

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním aldosteronismem nebudou obecně na antihypertenziva působící prostřednictvím inhibice renin-angiotensinového systému reagovat. Používání tablet přípravku Lorista H se tedy nedoporučuje.

Ischemická choroba srdeční a cerebrovaskulární choroba

Stejně jako u všech antihypertenziv může nadměrný pokles krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiovaskulární a cerebrovaskulární chorobou vést k infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhodě.

Srdeční selhání

U pacientů se srdečním selháním, s poruchou funkce ledvin nebo bez ní, existuje – jako u jiných léčiv ovlivňujících renin-angiotensinový systém – riziko těžké arteriální hypotenze a (často akutní) poruchy funkce ledvin.

Stenóza aorty a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako je tomu u jiných vazodilatátorů, je zvláštní opatrnosti třeba u pacientů stížených stenózou aorty nebo mitrální chlopně nebo u pacientů s obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií.

Etnické rozdíly

Jak bylo pozorováno u inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu, losartan a jiní antagonisté angiotensinu jsou zjevně méně účinní při snižování krevního tlaku u černošské populace než u populace jiného původu, pravděpodobně v důsledku vyšší prevalence stavů s nízkým reninem u černošské hypertenzní populace.

Těhotenství

Léčba antagonisty angiotensinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty angiotensinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba antagonisty angiotensinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že souběžné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány souběžně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Hydrochlorothiazid

Hypotenze a poruchy rovnováhy elektrolytů/tekutin

Stejně jako při jakékoli jiné antihypertenzní léčbě se u některých pacientů může objevit symptomatická hypotenze. Pacienty je nutno sledovat s ohledem na klinické projevy nerovnováhy tekutin a elektrolytů, např. depleci objemu, hyponatremii, hypochloremickou alkalózu, hypomagnesemii nebo hypokalemii, které se mohou objevit při přidruženém průjmu nebo zvracení. U takových pacientů je nutno v příslušných intervalech provádět pravidelné stanovování sérových elektrolytů. Při horkém počasí se u edematózních pacientů může objevit diluční hyponatremie.

Metabolické a endokrinní účinky

Léčba thiazidy může zhoršit glukosovou toleranci. Může být potřebné upravit dávku antidiabetik, včetně insulinu (viz bod 4.5). Během léčby thiazidy se může projevit latentní diabetes mellitus.

Thiazidy mohou snižovat vylučování vápníku močí a mohou tak způsobit přechodné a mírné zvýšení sérového vápníku. Výrazná hyperkalcemie může být projevem skryté hyperparatyreózy. Thiazidy je nutno před prováděním testů funkce příštítné žlázy vysadit.

Léčbu thiazidovými diuretiky mohou provázet zvýšení hladin cholesterolu a triacylglycerolů.

Léčba thiazidy může u některých pacientů vyvolat hyperurikemii a/nebo dnu. Jelikož losartan hladiny kyseliny močové snižuje, kombinace losartanu s hydrochlorothiazidem diuretiky navozenou hyperurikemii oslabuje.

Porucha funkce jater

Thiazidy je nutno u pacientů s poruchou funkce jater nebo s progresivní chorobou jater používat opatrně, protože mohou vyvolat intrahepatickou cholestázu, a protože malé změny rovnováhy tekutin a elektrolytů mohou vyvolat hepatické kóma.

Přípravek Lorista H je u pacientů s těžkou poruchou funkce jater kontraindikován (viz body 4.3 a 5.2).

U pacientů léčených thiazidy se mohou vyskytnout hypersenzitivní reakce, a to bez ohledu na to, zda mají alergii nebo bronchiální astma v anamnéze. Při používání thiazidů byla hlášena exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematoses.

Nemelanomové kožní nádory

Ve dvou epidemiologických studiích vycházejících z Dánského národního registru karcinomů bylo se zvyšující se kumulativní dávkou hydrochlorothiazidu (HCTZ) pozorováno zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (NMSC - non-melanoma skin cancer) [bazaliomy čili bazocelulární karcinomy (BCC - basal cell carcinoma) a spinaliomy čili skvamocelulární dlaždicobuněčné karcinomy (SCC - squamous cell carcinoma)]. Příčinou vzniku NMSC by případně mohla být fotoaktivita HCTZ.

Pacienti užívající HCTZ mají být poučeni o riziku NMSC a mají dostat doporučení, aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové léze, a aby o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Z důvodu minimalizace rizika vzniku kožního nádoru pacientům mají být doporučena možná preventivní opatření, jako je omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření

a v případě expozice odpovídající ochrana. Podezřelé kožní léze mají být okamžitě prozkoumány, případně včetně histologického vyšetření vzorku tkáně. Užívání HCTZ má být rovněž opětovně posouzeno u pacientů, kteří v minulosti prodělali NMSC (viz též bod 4.8).

Akutní respirační toxicita

Po užití hydrochlorothiazidu byly hlášeny velmi vzácné závažné případy akutní respirační toxicity, včetně syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Plicní edém se obvykle projevuje v průběhu několika minut až hodin po podání hydrochlorothiazidu. Při nástupu jsou příznaky dušnost, horečka, zhoršení funkce plic a hypotenze. V případě podezření na diagnózu ARDS je třeba přípravek Lorista H vysadit a podat vhodnou léčbu. Hydrochlorothiazid nemá být podáván pacientům, u kterých se již dříve po užití hydrochlorothiazidu vyskytl ARDS.

Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem

Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolest očí a obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejšímsi vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze.

Přípravek Lorista H obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Losartan

Bylo hlášeno, že rifampicin a flukonazol snižují hladiny aktivního metabolitu. Klinické důsledky těchto interakcí nebyly hodnoceny.

Jako je tomu u jiných léčiv, která blokují angiotensin II nebo jeho účinky, souběžné podávání kalium šetřících diuretik (např. spironolakton, triamteren, amilorid), suplementace draslíkem, podávání substitutů solí obsahujících draslík nebo jiných léků, které mohou zvyšovat hladinu draslíku v séru (např. přípravky obsahující trimethoprim) může vést ke zvýšení sérových hladin draslíku. Komedikace se nedoporučuje.

Jako u jiných léčiv ovlivňujících vylučování sodíku, může být sníženo vylučování lithia. Pokud se mají soli lithia podávat spolu s antagonisty receptoru angiotensinu II, musí být sérové hladiny lithia pečlivě sledovány.

Pokud se antagonisté angiotensinu II podávají souběžně s nesteroidními antirevmatiky (tj. selektivními inhibitory COX-2, kyselinou acetylsalicylovou v protizánětlivých dávkách) a neselektivními nesteroidními antirevmatiky, může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Souběžné používání antagonistů angiotensinu II nebo diuretik a nesteroidních antirevmatik může vést ke zvýšení rizika zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, a ke zvýšení sérového draslíku, zvláště u pacientů se stávající sníženou funkcí ledvin. Tuto kombinaci je nutno podávat opatrně, zvláště u starších pacientů. Pacienti musí být odpovídajícím způsobem zavodňováni, přičemž po zahájení souběžné léčby a pak pravidelně poté je nutno zvážit monitorování renálních funkcí.

U některých pacientů se sníženou funkcí ledvin léčených nesteroidními antirevmatiky, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2, může souběžné podávání antagonistů receptoru angiotensinu II vést k dalšímu zhoršení renálních funkcí. Tyto účinky jsou obvykle reverzibilní.

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce

ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Jiné látky navozující hypotenzi jako jsou tricyklická antidepresiva, antipsychotika, baklofen, amifostin: souběžné podávání s těmito léčivy, která snižují krevní tlak, jako hlavní nebo vedlejší účinek, mohou riziko hypotenze zesílit.

Grapefruitová šťáva obsahuje složky, které inhibují enzymy CYP450 a mohou snížit koncentraci aktivního metabolitu losartanu, což může snížit terapeutický účinek. Během užívání tablet losartanu/HCTZ je třeba se vyhnout konzumaci grapefruitové šťávy.

Hydrochlorothiazid

Při souběžném podávání mohou s thiazidovými diuretiky interagovat následující léčiva:

Alkohol, barbituráty, narkotika nebo antidepresiva
Může se objevit potenciace ortostatické hypotenze.

Antidiabetika (perorální a inzulin)
Léčba thiazidy může ovlivnit glukosovou toleranci. Úprava dávky antidiabetika může být potřebná. Metformin je nutno používat opatrně kvůli riziku laktátové acidózy navozenému možným funkčním selháním ledvin souvisejícím s hydrochlorothiazidem.

Jiná antihypertenziva
Aditivní účinek.

Kolestyramin a kolestipolové pryskyřice
Absorpce hydrochlorothiazidu je za přítomnosti aniontových iontoměničových pryskyřic zhoršena. Jednotlivé dávky buď kolestyraminu nebo kolestipolových pryskyřic vážou hydrochlorothiazid a snižují jeho absorpci z gastrointestinálního traktu až o 85, respektive 43 procent.

Kortikosteroidy, ACTH
Zesílená deplece elektrolytů, zejména hypokalemie.

Presorické aminy (např. adrenalin)
Možnost snížení odpovědi na presorické aminy, která nicméně není dostatečná k vyloučení jejich použití.

Periferní myorelaxancia, nedepolarizující (např. tubokurarin)
Možnost zesílení citlivosti na myorelaxancia.

Lithium
Diuretika snižují renální clearance lithia a přinášejí vysoké riziko lithiové toxicity; souběžné používání se nedoporučuje.

Léčivé přípravky používané při léčbě dny (probenecid, sulfinpyrazon a allopurinol)
Úprava dávky urikosurik může být nezbytná, protože hydrochlorothiazid může zvyšovat hladinu kyseliny močové v séru. Zvýšení dávek probenecidu nebo sulfinpyrazonu může být nezbytné. Souběžné podávání thiazidu může zvýšit incidenci hypersenzitivních reakcí na allopurinol.

Anticholinergika (např. atropin, biperiden)
Zvýšení biologické dostupnosti thiazidových diuretik prostřednictvím snížení gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku.

Cytotoxické látky (např. cyklofosfamid, methotrexát)
Thiazidy mohou snižovat renální exkreci cytotoxických přípravků a potencovat jejich myelosupresivní

účinky.

Salicyláty

V případě vysokých dávek salicylátů může hydrochlorothiazid zesilovat toxické účinky salicylátů na centrální nervový systém.

Methyldopa

Existují ojedinělá hlášení hemolytické anémie vyskytnuvší se při souběžném podávání hydrochlorothiazidu a methyldopy.

Cyklosporin

Souběžná léčba cyklosporinem může zvyšovat riziko hyperurikemie a komplikací dnavého typu.

Digitalisové glykosidy

Thiazidy navozená hypokalemie nebo hypomagnesemie může usnadnit nástup digitalisem navozených srdečních arytmií.

Léčivé přípravky ovlivněné poruchami sérového draslíku

Pravidelné sledování sérového draslíku a EKG se doporučuje při podávání kombinace losartan/hydrochlorothiazid s léčivými přípravky ovlivňovanými poruchami sérového draslíku (např. digitalisové glykosidy a antiarytmika) a s následujícími léčivými přípravky navozujícími torsade de pointes (komorová tachykardie) (včetně některých antiarytmik), hypokalemie je predisponujícím faktorem torsade de pointes (komorové tachykardie):

- Antiarytmika třídy Ia (např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid).
- Antiarytmika třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- Některá antipsychotika (např. thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol).
- Jiné (např. bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. erythromycin, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, i.v. vinkamin).

Vápníkové soli

Thiazidová diuretika mohou zvyšovat hladiny sérového vápníku v důsledku sníženého vylučování. Pokud musejí být doplňky vápníku předepisovány, musí být hladiny vápníku v séru monitorovány a podle toho musí být dávkování vápníku upraveno.

Interakce s laboratorními testy

Kvůli účinkům na metabolismus vápníku mohou thiazidy interferovat s testy funkce příštítné žlázy (viz bod 4.4).

Karbamazepin

Riziko symptomatické hyponatremie. Vyžaduje se klinické a biologické monitorování.

Jodované kontrastní látky

V případě diuretiky navozené dehydratace je zde zvýšené riziko akutního selhání ledvin, zvláště při vysokých dávkách jodovaného přípravku.

Pacienti musí být před podáním rehydratováni.

Amfotericin B (parenterální), kortikosteroidy, ACTH, stimulační laxativa nebo glycyrrhizin (obsažený v lékořici)

Hydrochlorothiazid může zesilovat nerovnováhu elektrolytů, zejména hypokalemii.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Antagonisté receptoru angiotensinu II (AIIRA):

Podávání inhibitorů angiotensinu II během prvního trimestru těhotenství není doporučeno (viz bod 4.4). Podávání inhibitorů angiotensinu II v druhém a třetím trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3, 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenicity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly jednoznačné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotensinu II (AIIRA), pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotensinu II (AIIRA) není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí přípravku Lorista H musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice přípravku Lorista H během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz také bod 5.3 „Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti“). Pokud by došlo k expozici přípravku Lorista H od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly přípravek Lorista H, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz také body 4.3 a 4.4).

Hydrochlorothiazid:

O použití hydrochlorothiazidu během těhotenství existuje omezená zkušenost, zejména v prvním trimestru. Studie na zvířatech nejsou dostatečné.

Hydrochlorothiazid prostupuje placentou. Podle farmakologického mechanismu účinku hydrochlorothiazidu může jeho použití během druhého a třetího trimestru ohrozit perfúzi plod-placenta a může způsobit fetální a neonatální žloutenku, poruchy rovnováhy elektrolytů a trombocytopenii.

Hydrochlorothiazid by neměl být použit při těhotenském edému, těhotenské hypertenzi nebo preeklampsii vzhledem k riziku poklesu plasmatického objemu a placentární hypoperfuze, bez prospěšného efektu na průběh nemoci.

Hydrochlorothiazid by neměl být použit při esenciální hypertenzi u těhotných žen s výjimkou vzácných situací, kdy nemůže být použita jiná léčba

Kojení

Antagonisté receptoru angiotensinu II (AIIRA):

Nejsou k dispozici žádné informace ohledně použití přípravku Lorista H během kojení. Hydrochlorothiazid se vylučuje do mateřského mléka. Proto se použití přípravku Lorista H během kojení nedoporučuje. Vhodnější je alternativní léčba s lépe ověřeným bezpečnostním profilem během kojení, zejména při kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Při řízení dopravních prostředků nebo obsluze strojů je však nutno mít na mysli, že během antihypertenzní léčby, zejména při zahájení léčby a zvyšování dávky, se může příležitostně vyskytnout závrať nebo malátnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky níže jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů a frekvence za použití následující konvence:

Velmi časté: $\geq 1/10$

Časté: $\geq 1/100, < 1/10$

Méně časté: $\geq 1/1\,000, \leq 1/100$

Vzácné: $\geq 1/10\,000, \leq 1/1\,000$

Velmi vzácné: $\leq 1/10\,000$

Není známo: z dostupných údajů nelze určit

V klinických hodnoceních provedených s kombinací draselná sůl losartanu a hydrochlorothiazid nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky specifické pro tuto kombinaci látek.

Nežádoucí účinky byly omezeny na nežádoucí účinky dosud hlášené u draselné soli losartanu a/nebo hydrochlorothiazidu.

V kontrolovaných klinických hodnoceních při esenciální hypertenzi byla závrať jediným nežádoucím účinkem hlášeným jako související s účinnými látkami, který se vyskytl s incidencí vyšší než u placeba u 1 % nebo více pacientů léčených losartanem a hydrochlorothiazidem.

Kromě těchto účinků jsou zde další následující nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh:

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy jater a žlučových cest	hepatitida	vzácné
Vyšetření	hyperkalemie, zvýšení ALT	vzácné

Nežádoucí účinky, které byly pozorovány u jedné ze složek a které mohou být potenciálními nežádoucími účinky losartan/hydrochlorothiazidu jsou následující:

Losartan

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u losartanu v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh:

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	anémie, Henoch-Schönleinova purpura, ekchymóza, hemolýza	méně časté
	trombocytopenie	není známo
Srdeční poruchy	hypotenze, ortostatická hypotenze, sternalgie, angina pectoris, AV blokáda stupně II, cerebrovaskulární příhoda, infarkt myokardu, palpitace, arytmie (fibrilace síní, sinusová bradykardie, tachykardie, komorová tachykardie, fibrilace komor)	méně časté
Poruchy ucha a labyrintu	vertigo, tinitus	méně časté
Poruchy oka	rozmazané vidění, pálení/bodání v oku, konjunktivitida, snížení zrakové ostrosti	méně časté
Gastrointestinální poruchy	bolest břicha, nevolnost, průjem, dyspepsie	časté
	zácpa, bolest zubů, sucho v ústech, flatulence, gastritida, zvracení	méně časté
	pankreatitida	není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	astenie, únava, bolest na hrudi	časté
	edém obličeje, edém, horečka	méně časté
	příznaky podobné chřipce, malátnost	není známo
Poruchy jater a žlučových cest	abnormality jaterních funkcí	není známo
Poruchy imunitního systému	hypersenzitivita: anafylaktické reakce, angioedém včetně otoku hrtanu a hlasivkové štěrby způsobující obstrukci dýchacích cest a/nebo otok obličeje, rtů, hltanu a/nebo jazyka; u některých pacientů byl angioedém v minulosti hlášen ve spojení s užíváním dalších léků, včetně ACE inhibitorů	vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	anorexie, dna	méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	svalové křeče, bolest zad, bolest dolních končetin, myalgie	časté

	bolest paží, otok kloubů, bolest kolenou, muskuloskeletální bolest, bolest ramen, ztuhlost, artralgie, artritida, koxalgie, fibromyalgie, svalová slabost	méně časté
	rabdomyolýza	není známo
Poruchy nervového systému	bolest hlavy, závrať	časté
	nervozita, parestézie, periferní neuropatie, tremor, migréna, synkopa	méně časté
	dysgeusie	není známo
Psychiatrické poruchy	nespavost	časté
	úzkost, úzkostná porucha, panická porucha, zmatenost, deprese, abnormální sny, poruchy spánku, somnolence, poruchy paměti	méně časté
Poruchy ledvin a močových cest	zhoršená funkce ledvin, selhání ledvin	časté
	nokturie, časté močení, infekce močových cest	méně časté
Poruchy reprodukčního systému a prsu	snížené libido, erektilní dysfunkce/impotence	méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	kašel, infekce horních cest dýchacích, překrvení nosní sliznice, sinusitida, poruchy vedlejších nosních dutin	časté
	faryngeální diskomfort, faryngitida, laryngitida, dyspnoe, bronchitida, epistaxe, rýma, respirační kongesce	méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	alopecie, dermatitida, suchá kůže, erytém, zrudnutí, fotosenzitivita, pruritus, vyrážka, kopřivka, pocení	méně časté
Cévní poruchy	vaskulitida	méně časté
	na dávce závislé ortostatické účinky	není známo
Vyšetření	hyperkalemie, mírné snížení hematokritu a hemoglobinu, hypoglykemie	časté
	mírné zvýšení sérových hladin močoviny a kreatininu	méně časté
	zvýšení jaterních enzymů a bilirubinu	velmi vzácné
	hyponatremie	není známo

Hydrochlorothiazid

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinek	Frekvence
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)	nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy) ¹	není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	agranulocytóza, aplastická anémie, hemolytická anémie, leukopenie, purpura, trombocytopenie	méně časté
Poruchy imunitního systému	anafylaktické reakce	vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	anorexie, hyperglykemie, hyperurikemie, hypokalemie, hyponatremie	méně časté
Psychiatrické poruchy	nespavost	méně časté
Poruchy nervového systému	cefalalgie	časté
Poruchy oka	přechodné rozmazané vidění, xantopsie	méně časté
	choroidální efuze, akutní myopie, akutní glaukom s uzavřeným úhlem	není známo
Cévní poruchy	nekrotizující angitida (vaskulitida, kožní	méně časté

	vaskulitida)	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	respirační poruchy včetně pneumonitidy a plicního edému	méně časté
	syndrom akutní respirační tísně (ARDS) (viz bod 4.4)	velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	sialoadenitida, spasmy, podráždění žaludku, nevolnost, zvracení, průjem, zácpa	méně časté
Poruchy jater a žlučových cest	ikterus (intrahepatální cholestáza), pankreatitida	méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	fotosenzitivita, kopřivka, toxická epidermální nekrolýza	méně časté
	kožní lupus erythematoses	není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	svalové křeče	méně časté
Poruchy ledvin a močových cest	glykosurie, intersticiální nefritida, renální dysfunkce, selhání ledvin	méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	horečka, závrať	méně časté

¹ Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

K léčbě předávkování přípravkem Lorista H nejsou k dispozici žádné specifické informace. Léčba je symptomatická a podpůrná. Léčbu přípravkem Lorista H je nutno vysadit a pacienta pečlivě sledovat. Navržená opatření zahrnují navození zvracení, pokud k požití došlo nedávno, a nápravu dehydratace, elektrolytové nerovnováhy, hepatického kómatu a hypotenze pomocí zavedených postupů.

Losartan

O předávkování u lidí jsou k dispozici jen omezené údaje. Nejpravděpodobnějšími projevy předávkování by byla hypotenze a tachykardie; bradykardie se může vyskytnout v důsledku parasympatické (vagové) stimulace. Pokud by se vyskytla symptomatická hypotenze, je nutno zahájit podpůrnou léčbu.

Ani losartan, ani jeho aktivní metabolit nelze odstranit hemodialýzou.

Hydrochlorothiazid

Nejčastějšími pozorovanými příznaky a symptomy jsou příznaky a symptomy zapříčiněné deplecí elektrolytů (hypokalemie, hypochloremie, hyponatremie) a dehydratace v důsledku nadměrné diurézy. Pokud byl rovněž podán digitalis, může hypokalemie zesílit srdeční arytmie.

Míra, do jaké je hydrochlorothiazid odstraňován hemodialýzou, nebyla stanovena.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisté angiotensinu II a diuretika, ATC kód: C09DA01

Kombinace losartan-hydrochlorothiazid

Ukázalo se, že složky přípravku Lorista H mají na snižování krevního tlaku aditivní účinek, kdy krevní tlak snižují větší měrou než každá ze složek samostatně. Má se za to, že tento účinek je výsledkem komplementárního působení obou složek. Dále hydrochlorothiazid v důsledku svého diuretického účinku zvyšuje aktivitu reninu v plazmě, zvyšuje sekreci aldosteronu, snižuje sérový draslík a zvyšuje hladiny angiotensinu II. Podávání losartanu blokuje všechny fyziologicky relevantní účinky angiotensinu II a prostřednictvím inhibice aldosteronu může mít sklon k oslabení ztrát draslíku doprovázejících podávání diuretika.

Bylo ukázáno, že losartan má mírný a přechodný urikosurický účinek. U hydrochlorothiazidu bylo ukázáno, že způsobuje mírná zvýšení močové kyseliny; kombinace losartanu a hydrochlorothiazidu má sklon oslabovat diuretikem navozenou hyperurikemii.

Antihypertenzní účinek přípravku Lorista H je zachován po dobu 24 hodin. V klinických studiích trvajících alespoň jeden rok byl antihypertenzní účinek při pokračující léčbě zachován. Navzdory významnému poklesu krevního tlaku nemělo podávání přípravku Lorista H žádný klinicky významný vliv na srdeční tep. V klinických hodnoceních byl po 12 týdnech léčby kombinací losartan 50 mg/hydrochlorothiazid 12,5 mg minimální diastolický krevní tlak vsedě snížen v průměru až o 13,2 mmHg.

Přípravek Lorista H je účinný při snižování krevního tlaku u mužů i žen, černošských i nečernošských a u mladších (< 65 let) i starších (≥ 65 let) pacientů, přičemž je účinný při všech stupních hypertenze.

Losartan

Losartan je synteticky připraveným perorálním antagonistou receptoru angiotensinu II (typ AT₁). Angiotensin II, což je účinný vasokonstriktor, je primárním aktivním hormonem renin/angiotensinového systému a důležitou determinantou patofyziologie hypertenze. Angiotensin II se váže na receptor AT₁, který se nachází v mnohých tkáních (např. hladké svaloviny cév, nadledvinách, ledvinách a v srdci) a který vykazuje několik důležitých biologických funkcí, včetně vasokonstrikce a uvolnění aldosteronu. Angiotensin II rovněž stimuluje proliferaci buněk hladké svaloviny.

Losartan selektivně blokuje receptor AT₁. *In vitro* a *in vivo* losartan a jeho farmakologicky aktivní karboxylový metabolit E-3174 blokují všechny fyziologicky relevantní účinky angiotensinu II, bez ohledu na zdroj nebo cestu jeho syntézy.

Losartan nemá agonistický účinek ani neblokuje receptory jiných hormonů ani iontové kanály důležité pro kardiovaskulární regulaci. Losartan navíc neinhibuje ACE (kinináza II), což je enzym, který degraduje bradykinin. V důsledku toho nezesiluje nežádoucí účinky zprostředkované bradykininem.

Během podávání losartanu vede vyloučení negativní zpětné vazby na vylučování reninu zprostředkované angiotensinem II ke zvýšení aktivity reninu v plazmě (plasma renin activity – PRA). Zvýšení PRA vede ke zvýšení angiotensinu II v plazmě. Navzdory těmto zvýšením jsou antihypertenzní aktivita a pokles plazmatických koncentrací aldosteronu zachovány, což ukazuje na účinnou blokádu receptoru angiotensinu II. Po vysazení losartanu poklesly hladiny PRA a angiotensinu II během 3 dnů na výchozí hodnoty.

Jak losartan, tak jeho hlavní aktivní metabolit, mají mnohem vyšší afinitu k receptoru AT₁, než k receptoru AT₂. Aktivní metabolit je v hmotnostním vyjádření 10- až 40krát účinnější než losartan.

Ve studii specificky navržené k vyhodnocení incidence kašle u pacientů léčených losartanem v porovnání s pacienty léčenými ACE inhibitory byla incidence kašle hlášeného pacienty léčenými losartanem nebo hydrochlorothiazidem podobná a byla významně nižší než u pacientů léčených

ACE inhibitorem. Kromě toho v celkové analýze 16 dvojité zaslepených klinických hodnocení u 4 131 pacienta byla incidence spontánně hlášeného kašle u pacientů léčených losartanem podobná (3,1 %) incidenci u pacientů léčených placebem (2,6 %) nebo hydrochlorothiazidem (4,1 %), zatímco incidence u ACE inhibitorů byla 8,8 %.

U nediabetických hypertenzních pacientů s proteinurií podávání draselné soli losartanu významně snižuje proteinurii, frakční exkreci albuminu a IgG. Losartan zachovává míru glomerulární filtrace a snižuje filtrační frakci. Obecně losartan způsobuje snížení hladiny kyseliny močové v séru (obvykle < 0,4 mg/dl), což při chronické léčbě přetrvávalo.

Losartan neměl žádný vliv na autonomní reflexy a neměl žádný trvalý vliv na plazmatický noradrenalin.

U pacientů se selháním levé komory navodily dávky losartanu 25 mg a 50 mg pozitivní hemodynamické a neurohormonální účinky vyznačující se zvýšením srdečního indexu a poklesem zaklíněného tlaku v plicních kapilárách, systémové cévní rezistence, střední hodnoty systémového arteriálního tlaku a srdečního tepu a snížením cirkulujících hladin aldosteronu a noradrenalinu. Výskyt hypotenze byl u těchto pacientů se selháním srdce závislý na dávce.

Hypertenzní studie

V kontrolovaných klinických studiích navodilo podávání losartanu jednou denně pacientům s mírnou až středně těžkou esenciální hypertenzí statisticky významné snížení systolického a diastolického krevního tlaku. Měření krevního tlaku 24 hodin po dávce v porovnání s měřením 5 až 6 hodin po dávce prokázalo snížení krevního tlaku po dobu 24 hodin; přirozený diurnální rytmus byl zachován. Snížení krevního tlaku na konci dávkovacího intervalu dosahovalo 70 až 80 % účinku pozorovaného 5 až 6 hodin po dávce.

Vysazení losartanu u hypertenzních pacientů nevedlo k náhlému zvýšení krevního tlaku (rebound). Navzdory výraznému poklesu krevního tlaku losartan neměl žádné klinicky významné účinky na srdeční tep.

Losartan je u žen i mužů stejně účinný, stejně tak u mladších (do 65 let) a starších hypertenzních pacientů.

Studie LIFE

Studie Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) byla randomizovanou, trojitě zaslepenou, aktivním komparátorem kontrolovanou studií provedenou u 9 193 hypertenzních pacientů ve věku od 55 do 80 let s hypertrofií levé komory dokumentovanou EKG. Pacienti byli randomizováni do skupiny léčené jednou denně losartanem v dávce 50 mg nebo do skupiny léčené jednou denně atenololem v dávce 50 mg. Pokud se nedosáhlo cílového krevního tlaku (< 140/90 mmHg), byl napřed přidán hydrochlorothiazid (12,5 mg) a v případě potřeby byla poté dávka losartanu nebo atenololu zvýšena na 100 mg jednou denně. Pokud to bylo nezbytné k dosažení cílového krevního tlaku, byla přidána jiná antihypertenziva s výjimkou ACE inhibitorů, antagonistů angiotensinu II nebo betablokátorů.

Střední doba délky následného pozorování byla 4,8 roku.

Primárním kritériem účinnosti byl komplex kardiovaskulární morbidity a mortality měřený snížením kombinované incidence kardiovaskulární smrti, cévní mozkové příhody a infarktu myokardu. V obou skupinách byl krevní tlak významně snížen na podobné úrovni. U pacientů, kteří dosáhli primárního složeného kritéria účinnosti, vedla v porovnání s atenololem léčba losartanem ke 13,0% snížení rizika ($p = 0,021$, 95% interval spolehlivosti 0,77–0,98). Tento jev bylo zejména možno přisoudit snížení incidence cévní mozkové příhody. Léčba losartanem snižovala v porovnání s atenololem riziko cévní mozkové příhody o 25 % ($p = 0,001$ 95% interval spolehlivosti 0,63–0,89). Počty kardiovaskulárních úmrtí a infarktů myokardu nebyly mezi léčenými skupinami významně odlišné.

Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotensin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetem mellitem 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a diabetickou nefropatií. V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II. Inhibitory ACE i blokátory receptorů pro angiotensin II. proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat souběžně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotensin II u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocnění, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum. Mechanismus antihypertenzního účinku thiazidů není zcela znám. Thiazidy ovlivňují renální tubulární mechanismy reabsorpce elektrolytů, přičemž přímo zvyšují exkreci sodíku a chloridového iontu v přibližně ekvivalentních množstvích. Diuretický účinek hydrochlorothiazidu snižuje objem plazmy, zvyšuje plazmatickou aktivitu reninu a zvyšuje vylučování aldosteronu s následnými zvýšeními ztrát draslíku a hydrogenuhličitanů močí, a snižuje sérové hladiny draslíku. Spojení renin-aldosteron je zprostředkováno angiotensinem II, a proto souběžné podávání antagonistů receptoru angiotensinu II má sklon tlumit ztráty draslíku spojené s thiazidovými diuretiky.

Po perorálním podání začne diuréza do 2 hodin, maxima dosahuje za 4 hodiny a trvá asi 6 až 12 hodin. Antihypertenzní účinek přetrvává po dobu až 24 hodin.

Nemelanomový kožní nádor

Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce. V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti (OR) 1,29 (95% interval spolehlivosti (CI): 1,23–1,35) u BCC a 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí HCTZ: 633 případů karcinomu rtu odpovídalo 63 067 kontrolám v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden s OR 2,1 (95% CI: 1,7–2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0–4,9) při vysokých dávkách ($\sim 25\,000$ mg) a na 7,7 (5,7–10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky ($\sim 100\,000$ mg) (viz též bod 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Losartan

Po perorálním podání se losartan dobře vstřebává a podstupuje metabolismus prvního průchodu játry, přičemž se vytváří aktivní metabolit kyseliny karboxylové a další neaktivní metabolity. Systémová biologická dostupnost losartanu v tabletách je asi 33 %. Průměrných maximálních koncentrací losartanu

se dosáhne během jedné hodiny a jeho aktivního metabolitu během 3-4 hodin. Podávání léku se standardizovaným jídlem nemělo na koncentraci losartanu v plazmě žádný klinicky významný vliv.

Distribuce

Losartan

Jak losartan, tak jeho aktivní metabolit jsou z ≥ 99 % vázány na bílkoviny plazmy, především na albumin. Distribuční objem losartanu je 34 litrů. Studie na potkanech ukazují, že losartan prostupuje hematoencefalickou bariérou velmi špatně, pokud vůbec.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid prostupuje placentální bariérou, ale neprostupuje hematoencefalickou bariérou a je vylučován do mateřského mléka.

Biotransformace

Losartan

Asi 14 % intravenózně či perorálně podané dávky losartanu se přeměňuje na aktivní metabolit. Po perorálním a intravenózním podání draselné soli losartanu značeného ^{14}C je oběh radioaktivity v plazmě přisuzován především losartanu a jeho aktivnímu metabolitu. Asi u 1 % sledovaných jedinců byla zjištěna minimální přeměna losartanu na aktivní metabolit.

Kromě aktivního metabolitu se tvoří neaktivní metabolity, včetně dvou hlavních metabolitů tvořených hydroxylací butylového postranního řetězce a vedlejšího metabolitu, N-2 tetrazolglukuronidu.

Eliminace

Losartan

Plazmatická clearance losartanu je asi 600 ml/min a jeho aktivního metabolitu 50 ml/min. Renální clearance losartanu je asi 74 ml/min a jeho aktivního metabolitu 26 ml/min. Při perorálním podávání losartanu se přibližně 4 % dávky vyloučí v nezměněné podobě močí a asi 6 % dávky se vyloučí močí v podobě aktivního metabolitu. Farmakokinetika losartanu a jeho aktivního metabolitu je v rozmezí dávek až do 200 mg draselné soli losartanu, podané perorálně, lineární.

Po perorálním podání klesá plazmatická koncentrace losartanu a jeho aktivního metabolitu polyexponenciálně s konečným poločasem asi 2 hodiny (losartan), respektive 6–9 hodin (aktivní metabolit). Při podávání dávky 100 mg 1× denně se losartan ani jeho aktivní metabolit v plazmě významně nehromadí.

Losartan a jeho metabolity jsou vylučovány, jak močí, tak žlučí. Po perorální dávce losartanu značeného ^{14}C člověku se okolo 35 % radioaktivity objeví v moči a 58 % ve stolici.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid není metabolizován, ale je rychle vylučován ledvinami. Při sledování plazmatických hladin po dobu alespoň 24 hodin bylo zjištěno, že plazmatický poločas se pohybuje mezi 5,6 a 14,8 hodinami. Za 24 hodin je nezměněno vyloučeno alespoň 61 procent perorálně podané dávky.

Individuální rozdíly u pacientů

Kombinace losartan – hydrochlorothiazid

Plazmatické koncentrace losartanu a jeho aktivního metabolitu a absorpce hydrochlorothiazidu u starších hypertoniků nejsou významně odlišné od plazmatických koncentrací u mladých hypertoniků.

Losartan

U pacientů s lehkou až středně těžkou alkoholovou jaterní cirhózou byly plazmatické hladiny losartanu a jeho aktivního metabolitu po perorálním podání 5krát, respektive 1,7krát vyšší, než u mladých

mužských dobrovolníků.

Farmakokinetické studie prokázaly, že AUC losartanu se u zdravých subjektů-mužů Japonců a ne-Japonců neliší. Avšak AUC metabolitu karboxylové kyseliny (E-3174) je v těchto dvou skupinách odlišná, přibližně 1,5krát vyšší výskyt u Japonců v porovnání s ne-Japonci. Klinický význam těchto výsledků není znám.

Ani losartan, ani jeho aktivní metabolit nelze hemodialýzou odstranit.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních studií obecné farmakologie a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Toxický potenciál kombinace losartan/hydrochlorothiazid byl hodnocen v chronických studiích toxicity trvajících až šest měsíců na potkanech a psech po perorálním podání, přičemž změny pozorované v těchto studiích kombinace byly hlavně navozeny losartanovou složkou. Podávání kombinace losartan/hydrochlorothiazid navodilo pokles parametrů červených krvinek (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit), vzestup močovinového dusíku v séru, pokles hmotnosti srdce (bez histologického korelátu) a gastrointestinální změny (slizniční léze, vředy, eroze a hemoragie). U potkanů nebo králíků ošetřovaných kombinací losartan/hydrochlorothiazid nebyl zjištěn žádný důkaz teratogenity. Fetální toxicita u potkanů, jak je doloženo mírným vzestupem nadpočetných žeber u generace F₁, byla pozorována, pokud byly samice ošetřeny před zabřeznutím a v průběhu březosti. Jak bylo pozorováno ve studiích s losartanem samotným, nežádoucí fetální a neonatální účinky, včetně renální toxicity a smrti plodu, se objevily, pokud byly březí potkaní samice ošetřovány kombinací losartan/hydrochlorothiazid během pozdní březosti a/nebo laktace.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Mikrokrystalická celulóza

Monohydrát laktosy

Magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Hypromelosa

Makrogol 4000

Chinolinová žluť (E 104)

Mastek

Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

HDPE lahvička:

Po prvním otevření spotřebujte přípravek do 100 dnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVC/PVDC průhledný blistr, krabička.

Velikosti balení: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 a 112 potahovaných tablet.

Polyethylenová (HDPE, bílá) lahvička se šroubovacím uzávěrem z polypropylenu garantujícím neporušenost obalu (PP, bílý): 100 potahovaných tablet v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

58/193/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 3. 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 2. 4. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 9. 2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv www.sukl.cz.