

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva 50 mg/12,5 mg potahované tablety  
Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva 100 mg/12,5 mg potahované tablety  
Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva 100 mg/25 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva 50 mg/12,5 mg:  
Jedna tableta obsahuje 50 mg draselné soli losartanu (odpovídající 45,76 mg losartanu) a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.

Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva 100 mg/12,5 mg:  
Jedna tableta obsahuje 100 mg draselné soli losartanu (odpovídající 91,52 mg losartanu) a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.

Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva 100 mg/25 mg:  
Jedna tableta obsahuje 100 mg draselné soli losartanu (odpovídající 91,52 mg losartanu) a 25 mg hydrochlorothiazidu.

#### Pomocná látka se známým účinkem:

Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva 50 mg/12,5 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 75,5 mg monohydrátu laktosy.

Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva 100 mg/12,5 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 163,5 mg monohydrátu laktosy.

Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva 100 mg/25 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 151,0 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva 50 mg/12,5 mg: Žluté podlouhlé tablety s rozměry 11,4±0,4 mm × 6,2±0,4 mm.

Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva 100 mg/12,5 mg: Bílé podlouhlé tablety s půlicí rýhou na jedné straně, s rozměry 15,6±0,4 mm × 8,9±0,4 mm. Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva 100 mg/25 mg: Světle žluté podlouhlé tablety s rozměry 15,6±0,4 mm × 8,9±0,4 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva je určen k léčbě esenciální hypertenze u pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně kontrolován losartanem nebo hydrochlorothiazidem v monoterapii.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

#### *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 Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva 50 mg/12,5 mg (losartan 50 mg/HCT 12,5 mg) je jedna tableta přípravku jednou denně. U pacientů, kteří odpovídajícím způsobem na léčbu přípravkem Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva 50 mg/12,5 mg nereagují, lze dávku zvýšit na jednu tabletu přípravku Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva 100 mg/25 mg (losartan 100 mg/HCT 25 mg) jednou denně. Maximální dávka je jedna tableta přípravku Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva 100 mg/25 mg jednou denně. Obecně platí, že antihypertenzního účinku se dosáhne do tří až čtyř týdnů po zahájení léčby. Pro pacienty, kteří byli titrováni na dávku 100 mg losartanu a kteří vyžadují další úpravu krevního tlaku je k dispozici přípravek Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva 100 mg/12,5 mg (losartan 100 mg/HCT 12,5 mg).

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

U pacientů se středně závažnou 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 přípravku Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva se u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (tj. clearance kreatininu < 30 ml/min) nesmí používat (viz bod 4.3).

#### *Deplece intravaskulárního objemu*

Před podáním tablet přípravku Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva je nutno upravit depleci objemu a/nebo sodíku.

#### *Porucha funkce jater*

Přípravek Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva je u pacientů se závažnou poruchou funkce jater kontraindikován (viz bod 4.3).

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů není obvykle úprava dávky potřebná.

#### *Pediatrická populace*

U dětí a dospívajících nejsou k dispozici žádné údaje. Dětem a dospívajícím se proto nesmí kombinace losartan/hydrochlorothiazid podávat.

### Způsob podání

Přípravek Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva je nutno zapíjet sklenicí vody.

Přípravek Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

## 4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky, deriváty sulfonamidu (jako je hydrochlorothiazid) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- Hypokalcémie nebo hyperkalcémie odolné vůči léčbě,
- Závažná porucha funkce jater; cholestáza a obstrukční poruchy žlučových cest,
- Refrakterní hyponatrémie,
- Symptomatická hyperurikémie/dna,

- 2. a 3. trimestr těhotenství (viz bod 4.4 a 4.6),
- Závažná porucha funkce ledvin (tj. clearance kreatininu  $<30$  ml/min),
- Anurie,
- Současné užívání přípravku Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ( $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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).

##### *Intestinální angioedém*

U pacientů léčených antagonisty receptoru pro angiotenzin II byl hlášen intestinální angioedém [včetně losartanu] (viz bod 4.8). U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem. Po vysazení antagonistů receptoru pro angiotenzin II příznaky odezněly. Je-li diagnostikován intestinální angioedém, léčba losartanem má být pozastavena a má být zahájeno odpovídající monitorování, dokud nedojde k úplnému odeznění příznaků.

##### *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 Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva upravit (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 nutné se jimi zabývat. Plazmatické koncentrace draslíku a hodnoty clearance kreatininu musí být tedy pečlivě sledovány; zvláště musí být pečlivě sledováni pacienti se srdečním selháním a clearance kreatininu mezi 30 a 50 ml/min.

Současné používání kalium šetřících diuretik, doplňků draslíku, náhražek solí obsahujících draslík nebo jiných léků, které mohou zvýšit hladinu draslíku v séru (např. léčivé přípravky obsahující trimethoprim) s 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 mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater v anamnéze přípravek Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva podáván opatrně. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater nejsou s losartanem žádné terapeutické zkušenosti. Přípravek Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva je tudíž u pacientů se závažnou poruchou funkce jater kontraindikován (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

##### *Porucha funkce ledvin*

V důsledku inhibice systému renin-angiotensin-aldosteron 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 renální funkce mohou být po ukončení léčby reverzibilní. Losartan musí být u pacientů s bilaterální stenózou renální arterie nebo se stenózou této 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

Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva se tedy nedoporučuje.

### *Ischemická choroba srdeční a cerebrovaskulární choroba*

Stejně jako u všech antihypertenziv může nadměrný pokles krevního tlaku u pacientů s ischemickou chorobou srdeční 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 aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie*

Stejně jako je tomu u jiných vazodilatátorů, je zvláštní opatrnosti třeba u pacientů se stenózou aortální 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*

Podávání inhibitorů angiotensinu II nemá být zahájeno během těhotenství. S výjimkou pacientek, pro které je dlouhodobá léčba inhibitory angiotensinu II nezbytná, mají být všechny ostatní pacientky v případě plánovaného těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu s lépe ověřeným bezpečnostním profilem při užívání v těhotenství. Pokud došlo k otěhotnění, je třeba ihned ukončit podávání inhibitorů angiotensinu II a v případě nutnosti další léčby zahájit jinou léčbu (viz bod 4.3, 4.6).

### *Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)*

Bylo prokázáno, že současné 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 nesmí být používány současně 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, hyponatrémii, hypochloremickou alkalózu, hypomagnesémii nebo hypokalémii, 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 hyponatrémie.

#### *Metabolické a endokrinní účinky*

Léčba thiazidy může zhoršit glukózovou toleranci. Může být potřebné upravit dávku antidiabetik, včetně inzulínu (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 hyperkalcémie může být projevem skryté hyperparatyreózy. Thiazidy je nutno před prováděním testů funkce příštítné žlázy vysadit.

Léčbu thiazidovými diuretiky může provázet zvýšení hladin cholesterolu a triglyceridů. Léčba thiazidy může u některých pacientů vyvolat hyperurikémii a/nebo dnu. Jelikož losartan hladiny kyseliny močové snižuje, kombinace losartanu s hydrochlorothiazidem diuretiky navozenou hyperurikémií oslabuje.

#### *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 spaliomy 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).

#### *Porucha funkce jater*

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

Přípravek Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva je u pacientů se závažnou poruchou funkce jater kontraindikován (viz body 4.3 a 5.2).

#### *Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární akutní 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 bolesti 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 nejrychlejším 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 alergii na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze.

#### *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 Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva vysadit a podat vhodnou léčbu. Hydrochlorothiazid nemá být podáván pacientům, u kterých se již dříve po užití hydrochlorothiazidu vyskytl ARDS.

### *Jiné*

U pacientů léčených thiazidy může nastat hypersensitivní reakce nezávisle na tom, zda měli v minulosti alergie nebo bronchiální astma, či nikoli. V souvislosti s užíváním thiazidů bylo v minulosti hlášeno zhoršení nebo iniciace systémového lupus erythematoses.

### *Pomocná látka*

Přípravek Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **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, současné podávání kalium šetřících diuretik (např., spironolakton, triamteren, amilorid), suplementace draslíkem, podávání náhražek solí obsahujících draslík nebo jiných léků, které mohou zvýšit hladinu draslíku v séru (např. léčivé 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 současně s nesteroidními antiflogistiky (tj. selektivními inhibitory COX-2, kyselinou acetylsalicylovou v protizánětlivých dávkách a neselektivními nesteroidními antiflogistiky), může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Současné používání antagonistů angiotensinu II nebo diuretik a nesteroidních antiflogistik 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 antiflogistiky, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy 2, může současné 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, jakými jsou 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: současné podávání s těmito léčivy, která snižují krevní tlak, jako hlavní nebo vedlejší účinek, může riziko hypotenze zesílit.

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

### Hydrochlorothiazid

Při současném 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 glukózovou 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.

*Cholestyramin a kolestipolové pryskyřice*

Absorpce hydrochlorothiazidu je za přítomnosti aniontových iontoměničových pryskyřic zhoršena. Jednotlivé dávky buď cholestyraminu nebo kolestipolových pryskyřic vážou hydrochlorothiazid a snižují jeho absorpci z gastrointestinálního traktu až o 85 % a 43 %.

*Kortikosteroidy, ACTH*

Zesílená deplece elektrolytů, zejména hypokalémie.

*Presorické aminy (např. adrenalin)*

Možnost snížení odpovědi na presorické aminy, která nicméně není dostatečná k vyloučení jejich použití.

*Myorelaxancia kosterních svalů, nedepolarizující (např. tubokurarin)*

Možnost zesílení citlivosti na myorelaxancia.

*Lithium*

Diuretika snižují renální clearance lithia a přinášejí vysoké riziko lithiové toxicity; současné 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. Současné 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 současném podávání hydrochlorothiazidu a methyldopy.

*Cyklosporin*

Současná léčba cyklosporinem může zvyšovat riziko hyperurikémie a komplikací dnového typu.

### *Digitalisové glykosidy*

Thiazidy navozená hypokalémie nebo hypomagnesémie 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), hypokalémie 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 hyponatrémie. 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 kyselina glycyrrhizin (obsažený v lékořici)*

Hydrochlorothiazid může zesilovat nerovnováhu elektrolytů, zejména hypokalémii.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

#### *Inhibitory (antagonisté) angiotenzinu II (AIIRA)*

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

Epidemiologické údaje o riziku teratogenity po podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nejsou průkazné, avšak mírně zvýšené riziko nelze vyloučit. Přestože ohledně rizika inhibitorů angiotenzinu II nejsou dostupné kontrolované epidemiologické studie, předpokládáme u nich podobné riziko. Pokud není další léčba inhibitory angiotenzinu II pro pacientku nezbytná, mají být všechny ženy, které plánují těhotenství, převedeny na jinou antihypertenzivní léčbu s ověřeným bezpečnostním profilem pro užívání v těhotenství. Je-li zjištěno těhotenství, je nutno ihned ukončit podávání inhibitorů angiotenzinu II a v případě potřeby je nahradit jinou léčbou.



Jsou-li inhibitory angiotensinu II podávány během druhého a třetího trimestru těhotenství, působí fetotoxicitu (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenzi, hyperkalémii) (viz bod 5.3).

Pokud došlo k expozici inhibitorům angiotensinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření ledvin a lebky.

Děti matek, které užívaly v těhotenství inhibitory angiotensinu II, musí být sledovány pro možnou hypotenzi (viz bod 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 perfuzi plod-placenta a může způsobit fetální a neonatální žloutenku, poruchy rovnováhy elektrolytů a trombocytopenii, s možnými následky pro novorozence.

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

#### Kojení

##### *Inhibitory (antagonisté) receptoru angiotensinu II (AIIRA)*

Protože nejsou k dispozici žádné informace ohledně použití přípravku Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva během kojení, podávání přípravku Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva během kojení se nedoporučuje a je vhodnější používat jinou léčbu s lépe ověřeným bezpečnostním profilem během kojení, zejména při kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

#### *Hydrochlorothiazid*

Hydrochlorothiazid se vylučuje do lidského mateřského mléka v malém množství. Thiazidy způsobující ve vysokých dávkách zvýšenou diurézu mohou potlačit tvorbu mléka. Použití přípravku Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva během kojení se nedoporučuje. Pokud je přípravek Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva během kojení užíván, mělo by se jednat o co nejnížší možné dávky.

### **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**

#### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Tam, kde je to vhodné, jsou nežádoucí účinky uvedené dále klasifikovány podle třídy orgánových systémů za použití následující konvence: velmi časté:  $\geq 1/10$ , časté:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ , méně časté:  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ , vzácné:  $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ , velmi vzácné:  $< 1/10000$ , není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V klinických studiích provedených s kombinací draselná sůl losartanu a hydrochlorothiazid nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky specifické pro tuto kombinaci. Nežádoucí účinky byly omezeny na nežádoucí účinky dosud hlášené u draselné soli losartanu a/nebo hydrochlorothiazidu.

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

Kromě těchto účinků jsou zde další následující nežádoucí účinky hlášené po uvedení kombinace losartan/hydrochlorothiazid na trh:

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy nervového systému	Není známo	Dysgeuzie
Cévní poruchy	Není známo	Orthostatické účinky (závislé na dávce)
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	Hepatitida
Poruchy kůže a podkoží	Není známo	Kožní lupus erythematoses
Vyšetření	Vzácné	Hyperkalémie, zvýšení ALT

Nežádoucími účinky, které byly pozorovány u jedné ze složek a které mohou být potenciálními nežádoucími účinky u kombinace draselná sůl losartanu/hydrochlorothiazid jsou následující:

#### Losartan

Následující nežádoucí účinky byly zaznamenány v klinických studiích s losartanem a po uvedení na trh:

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Anémie, Henoch-Schönleinova purpura, ekchymóza, hemolýza
	Není známo	Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Hypersenzitivita: anafylaktické reakce, angioedém včetně otoku hrtanu a hlasivkové štěrbině způsobujícího obstrukci dýchacích cest a/nebo otoku obličeje, rtů, hltanu a/nebo jazyka; u některých těchto pacientů byl v minulosti v souvislosti s podáváním dalších léků včetně ACE inhibitorů hlášen angioedém
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Anorexie, dna
Psychiatrické poruchy	Časté	Insomnie
	Méně časté	Úzkost, úzkostná porucha, panická porucha, zmatenost, deprese, abnormální sny, poruchy spánku, somnolence, zhoršení paměti
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesti hlavy, závrať
	Méně časté	Nervozita, parestézie, periferní neuropatie, tremor, migréna, synkopa
Poruchy oka	Méně časté	Rozostřené vidění, pálení/píchání v oku, konjunktivitida, pokles ostrosti zraku
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Vertigo, tinnitus
Poruchy srdce	Méně časté	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)
Cévní poruchy	Méně časté	Vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Kašel, infekce horních cest dýchacích, ucpaní nosu, sinusitida, onemocnění dutin
	Méně časté	Faryngeální dyskomfort, faryngitida, laryngitida, dušnost, bronchitida, epistaxe, rhinitida, respirační kongesce
Gastrointestinální poruchy	Časté	Bolesti břicha, nauzea, průjem, dyspepsie
	Méně časté	Zácpa, bolest zubů, sucho v ústech, flatulence, gastritida, zvracení, obstipace
	Vzácné	Intestinální angioedém
	Není známo	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	Abnormality jaterních funkcí
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Alopecie, dermatitida, suchá kůže, erytém, zarudnutí, fotosenzitivita, pruritus, vyrážka, kopřivka, pocení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Svalové křeče, bolesti zad, bolesti nohou, myalgie
	Méně časté	Bolesti v paži, otok kloubů, bolesti v koleně, bolesti kosterního svalstva, bolesti v rameni, ztuhlost, artralgie, artritida, koxalgie, fibromyalgie, svalová slabost
	Není známo	Rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Porucha funkce ledvin, selhání ledvin
	Méně časté	Nykturie, časté nutkání na močení, infekce močových cest
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Snížené libido, erektilní dysfunkce/impotence
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Astenie, únava, bolest na hrudi
	Méně časté	Edém obličeje, edém, horečka
	Není známo	Symptomy podobné chřipce, nevolnost
Vyšetření	Časté	Hyperkalémie, mírné snížení hematokritu a hemoglobinu, hypoglykémie
	Méně časté	Mírné zvýšení sérových hladin močoviny a kreatininu
	Velmi vzácné	Zvýšení hodnot jaterních enzymů a bilirubinu
	Není známo	Hyponatrémie

## Hydrochlorothiazid

<b>MedDRA třídy orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Agranulocytóza, aplastická anémie, hemolytická anémie, leukopenie, purpura, trombocytopenie
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)	Není známo	Nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy)
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Anafylaktické reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Anorexie, hyperglykémie, hyperurikémie, hypokalémie, hyponatrémie
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Insomnie
Poruchy nervového systému	Časté	Cefalgie
Poruchy oka	Méně časté	Přechodné rozostřené vidění, xanthopsie
	Není známo	Akutní myopie, sekundární akutní glaukom s uzavřeným úhlem, choroidální efuze
Cévní poruchy	Méně časté	Nekrotizující angiitida (vaskulitida, kožní vaskulitida)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Dechová tíseň včetně pneumonitidy a plicního edému
	Velmi vzácné	Syndrom akutní respirační tísně (ARDS) (viz bod 4.4)
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Sialoadenitida, spasmy, podráždění žaludku, nauzea, zvracení, průjem, zácpa
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Žloutenka (intrahepatální cholestáza), pankreatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Fotosenzitivita, urticaria, toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté	Svalové křeče
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Glykosurie, intersticiální nefritida, renální dysfunkce, selhání ledvin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	Horečka, závrať

### *Popis vybraných nežádoucích účinků*

Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi hydrochlorothiazidem 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

#### 4.9 Předávkování

K léčbě předávkování losartanem a hydrochlorothiazidem nejsou k dispozici žádné specifické informace. Léčba je symptomatická a podpůrná. Léčbu přípravkem Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva 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 (hypokalémie, hypochlorémie, hyponatrémie) a dehydratace v důsledku nadměrné diurézy. Pokud byl rovněž podán digitalis, může hypokalémie zesílit akutní srdeční arytmiie. Míra, do jaké je hydrochlorothiazid odstraňován hemodialýzou, nebyla stanovena.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva ovlivňující renin-angiotensinový systém, blokátory receptorů pro angiotensin II a diuretika. ATC kód: C09DA01.

##### Kombinace losartan – hydrochlorothiazid

Ukázalo se, že složky přípravku Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva 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 plasmě, 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 prokázáno, že losartan má mírný a přechodný urikosurický účinek. U hydrochlorothiazidu bylo prokázáno, že způsobuje mírné zvýšení močové kyseliny; kombinace losartanu a hydrochlorothiazidu má sklon oslabovat diuretikem navozenou hyperurikémii.

Antihypertenzní účinek kombinace losartan/hydrochlorothiazid je zachován po dobu 24 hodin. V klinických studiích trvajících alespoň jeden rok byl antihypertenzní účinek při trvající léčbě zachován. Navzdory významnému poklesu krevního tlaku nemělo podávání kombinace losartan/hydrochlorothiazid žádný klinicky významný vliv na tepovou frekvenci. V klinických studiích 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.

Kombinace losartan/hydrochlorothiazid je účinná 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 (typu AT1). Angiotensin II, což je mocný 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, nadledvinkách, 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 metabolit karboxylové kyseliny 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 dvojitě zaslepených klinických hodnocení u 4 131 pacientů 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, průměrné 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 podání v porovnání s měřením 5 až 6 hodin po podání 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 podání.

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 frekvenci.

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 nejprve 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 let.

Primárním cílovým parametrem 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 diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 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 a blokátory receptorů pro angiotensin II. proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu ke standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotensin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním 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 thiazidových diuretik 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 plasmy, 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 současné 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 karboxylové kyseliny a další neúčinné metabolity. Systémová biologická dostupnost losartanu v tabletách je přibližně 33 %. Průměrné hodnoty maximálních koncentrací losartanu se dosáhne během jedné hodiny a jeho účinného 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 málo, 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 účinný metabolit. Po perorálním a intravenózním podání draselné soli losartanu značeného  $^{14}\text{C}$  je oběh radioaktivity v plazmě přisuzován především losartanu a jeho účinnému metabolitu. Asi u 1 % sledovaných jedinců byla zjištěna minimální přeměna losartanu na účinný metabolit.

Kromě aktivního metabolitu se tvoří inaktivní 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 účinného 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 účinného 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) a 6–9 hodin (aktivní metabolit). Při



podávání dávky 100 mg 1x 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  $^{14}\text{C}$  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 vyloučeno nejméně 61 % perorálně podané nezměněné dávky v nezměněné podobě.

#### 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 mírnou až středně závažnou alkoholovou jaterní cirhózou byly plazmatické hladiny losartanu a jeho aktivního metabolitu po perorálním podání 5krát a 1,7krát vyšší, než u mladých dobrovolníků mužského pohlaví.

Farmakokinetické studie prokázaly, že AUC losartanu se u zdravých jedinců mužského pohlaví japonského původu a jedinců jiného původu neliší. AUC metabolitu karboxylové kyseliny (E-3174) se však zdají být mezi těmito dvěma skupinami odlišná, přibližně 1,5krát vyšší u jedinců japonského původu než u jedinců jiného původu. 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 neodhalují žádná specifická rizika pro lidi na základě konvenčních studií obecné farmakologie, genotoxicity a kancerogenního potenciálu. 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 v případech podávání samicím 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 byla březím samicím potkanů podávána kombinace losartan/hydrochlorothiazid během pozdní březosti a/nebo laktace.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

Mikrokrystalická celulóza

Monohydrát laktosy

Předbobtnalý škrob (kukuřičný)

Krospovidon

Sodná sůl kroskarmelózy  
Magnesium-stearát  
Kolooidní oxid křemičitý

Potahová vrstva:

Hypromelosa

Mastek

Makrogol 6000

Oxid titaničitý (E171)

Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva 50 mg/12,5 mg a 100 mg/25 mg: hlinitý lak chinolinové žlutí (E104)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistr (bílá PVC/PE/PVDC a Al folie).

Velikost balení: 14, 28, 56, 90, 98 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva 50 mg/12,5 mg potahované tablety: 58/552/16-C

Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva 100 mg/12,5 mg potahované tablety: 58/553/16-C

Losartan/Hydrochlorothiazide Zentiva 100 mg/25 mg potahované tablety: 58/554/16-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 30. 8. 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 31. 3. 2022

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

24. 1. 2025