

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lozap H 50 mg/12,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta přípravku Lozap H obsahuje 50 mg draselné soli losartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 0,0005 mg Ponceau 4R.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Popis přípravku: žluté podlouhlé potahované tablety s půlicí rýhou na obou stranách, rozměr tablet je přibližně 14x7 mm.

Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Lozap H je určen k léčbě esenciální hypertenze u pacientů, jejichž krevní tlak není řádně kontrolován losartanem nebo hydrochlorothiazidem v monoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Hypertenze

Kombinace losartan a hydrochlorothiazid není určena k zahajovací léčbě, ale k léčbě pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně kontrolován 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 kontrolován. Obvyklá udržovací dávka přípravku Lozap H je jedna tableta přípravku jednou denně. U pacientů, kteří odpovídajícím způsobem na léčbu přípravkem Lozap H nereagují, lze dávku zvýšit na dvě tablety přípravku Lozap H jednou denně. Maximální dávka jsou dvě tablety přípravku Lozap H jednou denně. Obecně platí, že antihypertenzního účinku se dosáhne do tří až čtyř týdnů po zahájení léčby.

Porucha funkce ledvin a hemodialýza

U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (tj. clearance kreatininu 30–50 ml/min) není úprava zahajovací dávky potřebná. Tablety losartanu s hydrochlorothiazidem se u pacientů na hemodialýze nedoporučují. Tablety přípravku Lozap H se u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (tj. clearance kreatininu < 30 ml/min) nesmějí používat (viz bod 4.3).

Deplece intravaskulárního objemu

Před podáním tablet přípravku Lozap H je nutno upravit depleci objemu a/nebo sodíku.

Porucha funkce jater

Přípravek Lozap H 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

Bezpečnost a účinnost přípravku Lozap H u dětí od 0 do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje. Dětem a dospívajícím ve věku od 0 do 18 let se nemá přípravek Lozap H podávat.

Způsob podání

Přípravek Lozap H je nutno spolknout a zapít sklenicí vody.

Přípravek Lozap H lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky, deriváty sulfonamidů nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypokalcémie nebo hyperkalcémie odolné vůči léčbě.
- Těžká 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).
- Těžká porucha funkce ledvin (tj. clearance kreatininu <30 ml/min).
- Anurie.
- Současné užívání přípravku Lozap H s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Losartan

Angioedém

Pacienti s angioedémem v anamnéze (otok obličeje, rtů, hrdla a/nebo jazyka) mají 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 intenzivní 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 Lozap H 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 užívání kalium šetřících diuretik, doplňků draslíku a substituentů solí obsahujících draslík nebo jiné léky, které mohou zvýšit hladinu draslíku v séru (např. léčivé přípravky obsahující trimethoprim) se v kombinaci s losartan/hydrochlorothiazidem 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 těžkou poruchou funkce jater v anamnéze přípravku Lozap H podáván opatrně. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater nejsou s losartanem žádné terapeutické zkušenosti. Přípravek Lozap 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 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 renálních funkcí mohou být po ukončení léčby reverzibilní. Losartan má 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. Užívání přípravku Lozap H se tedy nedoporučuje.

Ischemická choroba srdeční a cerebrovaskulární onemocnění

Stejně jako u všech antihypertenziv může nadměrný pokles krevního tlaku u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a cerebrovaskulárním onemocněním 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 enzymu konvertujícího angiotensin, losartan a další antagonisté angiotensinu jsou zjevně méně účinnými při snižování krevního tlaku u černošské populace, než v

případě pacientů jiného původu, pravděpodobně v důsledku vyšší prevalence stavů s nízkou hladinou reninu u černošské hypertenzní populace.

Těhotenství

Podávání inhibitorů angiotensinu II nemá být zahájeno během těhotenství. S výjimkou případů, kdy je dlouhodobá léčba inhibitory angiotensinu II nezbytná, musí být pacientky v případě plánovaného těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu s ověřeným bezpečnostním profilem vzhledem k těhotenství. Pokud je prokázáno těhotenství, je třeba ihned ukončit podávání inhibitorů angiotensinu II a, pokud je to vhodné, zahájit alternativní léčbu (viz bod 4.3 a 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, hyperkalémie 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 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 nebo 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 odpovídajících 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 příštítných tělísek vysadit.

Léčbu thiazidovými diuretiky mohou provázet zvýšení hladin cholesterolu a triacylglycerolů. Léčba thiazidy může u některých pacientů vyvolat hyperurikémii a/nebo dnu. Jelikož losartan hladinu kyseliny močové snižuje, kombinace losartanu s hydrochlorothiazidem diuretiky navozenou hyperurikémii 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 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).

Porucha funkce jater

Thiazidy je nutno u pacientů s poruchou funkce jater nebo s progresivním jaterním onemocněním používat opatrně, protože mohou vyvolat intrahepatální cholestázu a již malé změny rovnováhy tekutin a elektrolytů mohou způsobit hepatální kóma.

Přípravek Lozap H je u pacientů se závažnou poruchou funkce jater kontraindikován (viz body 4.3 a 5.2).

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 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 nejrychlejší 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 projeví 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 Lozap H 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 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.

Pomocné látky

Tento přípravek obsahuje barvivo Ponceau 4R, které může způsobit alergické reakce.

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 substituentů solí obsahujících draslík nebo jiné léky, 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 antirevmatiky (NSAID) (tj. selektivními inhibitory COX-2, kyselinou acetylsalicylovou v protizánětlivých dávkách) a neselektivními nesteroidními antirevmatiky (NSAID), může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Současné používání antagonistů angiotensinu II nebo diuretik a nesteroidních antirevmatik (NSAID) 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 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, hyperkalémie 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.

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 % 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.

Periferní myorelaxancia, 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. cyklofosamid, 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 dnaveho 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 příštítných tělísek (viz bod 4.4).

Karbamazepin

Riziko symptomatické hyponatrémie. Vyžaduje se klinické a biologické monitorování.

Jodované kontrastní látky

V případě dehydratace navozené diuretiky existuje zvýšené riziko akutního selhání ledvin, zvláště při vysokých dávkách jodovaného přípravku. Pacienti mají být před podáním rehydratováni.

Amfotericin B (parenterální), kortikosteroidy, ACTH, stimulační laxativa nebo kyselina glycyrrhizová (nalezená v lékořici)

Hydrochlorothiazid může zesilovat nerovnováhu elektrolytů, zejména hypokalémii.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Inhibitory (antagonisté) 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 bod 4.3 a 4.4).

Epidemiologické údaje o riziku teratogenity po podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nejsou průkazné, avšak mírně zvýšené riziko nelze vyloučit. I když ohledně inhibitorů angiotensinu II nejsou dostupné kontrolované epidemiologické studie sledující riziko pro těhotenství, předpokládá se, že pro tuto třídu léčivých přípravků může existovat podobné riziko jako u ACE inhibitorů. Pokud není další léčba inhibitory angiotensinu II pro pacientku nezbytná, musí být všechny ženy, které plánují těhotenství, převedeny na jinou antihypertenzivní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství. Je-li potvrzeno těhotenství, musí ihned ukončit podávání inhibitorů angiotensinu 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 po druhém trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření ledvin a lebky.

Kojenci matek, které užívaly v těhotenství inhibitory angiotensinu II, mají být sledovány pro možnou hypotenzi (viz bod 4.3 a 4.4).

Hydrochlorothiazid

S použitím 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.

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

Kojení

Inhibitory (antagonisté) angiotensinu II (AIIRA)

Protože nejsou k dispozici žádné informace ohledně užívání přípravku Lozap H během kojení, podávání přípravku Lozap H 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 mateřského mléka v malém množství. Thiazidy způsobující ve vysokých dávkách zvýšenou diurézu mohou potlačit tvorbu mléka. Použití přípravku Lozap H během

kojení se nedoporučuje. Pokud je přípravek Lozap H 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

Tam, kde je to příhodné, 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 ($\geq 1/1\,000$, $\leq 1/100$), 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. 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 kombinace losartan/hydrochlorothiazid na trh:

| MedDRA třídy orgánových systémů | Frekvence | Nežádoucí účinek |
|---------------------------------|------------|--------------------------------------|
| Poruchy nervového systému | Není známo | Dysgeuzie |
| Cévní poruchy | Není známo | Ortostatické účinky závislé na dávce |
| Poruchy jater a žlučových cest | Vzácné | Hepatitida |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | Není známo | Kožní lupus erythematodes |
| 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 způsobující 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 |

| | | |
|--|------------|--|
| | | zaznamenán 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, závrat' |
| | Méně časté | Nervozita, parestézie, periferní neuropatie, tremor, migréna, synkopa |
| Poruchy oka | Méně časté | Rozmazané vidění, pálení/bodání v oku, konjunktivitida, snížení zrakové ostrosti |
| Poruchy ucha a labyrintu | Méně časté | Vertigo, tinitus |
| Srdeční poruchy | 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, překrvení nosní sliznice, sinusitida, poruchy vedlejších nosních dutin |
| | Méně časté | Faryngeální diskomfort, faryngitida, laryngitida, dyspnoe, bronchitida, epistaxe, rinitida, respirační kongesce |
| Gastrointestinální poruchy | Časté | Bolest 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, bolest zad, bolest dolních končetin, myalgie |
| | Méně časté | Bolest paží, otok kloubů, bolest kolene, muskuloskeletální bolest, bolest ramene, ztuhlost, artralgie, artritida, koxalgie, fibromyalgie, svalová slabost |
| | Není známo | Rhabdomyolýza |
| Poruchy ledvin a močových cest | Časté | Porucha funkce ledvin, selhání ledvin |
| | Méně časté | Nokturie, časté 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 | Příznaky 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

| MedDRA třídy orgánových systémů | Frekvence | Nežádoucí účinek |
|---|------------------|---|
| Poruchy krve a lymfatického systému | Méně časté | Agranulocytóza, aplastická anémie, hemolytická anémie, leukopénie, purpura, trombocytopenie |
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) | Není známo | Nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy) |
| Poruchy imunitního systému | Vzácné | Anafylaktická reakce |
| Poruchy metabolismu a výživy | Méně časté | Anorexie, hyperglykémie, hyperurikémie, hypokalémie, hyponatrémie |
| Psychiatrické poruchy | Méně časté | Insomnie |
| Poruchy nervového systému | Časté | Bolesti hlavy |
| Poruchy oka | Méně časté | Přechodné rozmazané vidění, xantopsie |
| | Není známo | Sekundární glaukom s uzavřeným úhlem, akutní myopie, choroidální efuze |
| Cévní poruchy | Méně časté | Nekrotizující angiitida (vaskulitida, kožní vaskulitida) |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Méně časté | Respirační poruchy 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 | Ikterus (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 | Méně časté | Glykosurie, intersticiální nefritida, renální |

| | | |
|---|------------|---------------------------|
| cest | | dysfunkce, selhání ledvin |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Méně časté | Horečka, závrat' |

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi hydrochlorthiazidem 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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

K léčbě předávkování losartanem a hydrochlorothiazidem nejsou k dispozici žádné specifické informace. Léčba je symptomatická a podpůrná. Léčbu přípravkem Lozap 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 (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.

Losartan – hydrochlorothiazid

Ukázalo se, že složky přípravku Lozap 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 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 hyperurikémií.

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

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 (typ AT₁). Angiotensin II, což je mocný vazokonstriktor, 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 vazokonstrikce 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 karboxylovaný 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 (kininázu 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 na 4 131 pacientech 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 nemá 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 hladin cirkulujícího 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.

Průměrná 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-angiotenzin-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 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

inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotensin II u pacientů s diabetem mellitem 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 (hyperkalémie, 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 sodíkových a chloridových iontů 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 vede k reverzi 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 karboxylovaný metabolit 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 velmi špatně, pokud vůbec.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid prostupuje placentární 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}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}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 alespoň 61 % perorálně podané 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 těžkou alkoholovou jaterní cirhózou byly plazmatické hladiny losartanu a jeho aktivního metabolitu po perorálním podání 5krát a 1,7krát vyšší, než u mladých mužských dobrovolníků.

Farmakokinetické studie prokázaly, že AUC losartanu se u zdravých mužských jedinců japonského původu a jedinců jiného původu neliší. Hodnoty AUC karboxylového metabolitu (E-3174) se však zdají být mezi těmito dvěma skupinami odlišné, 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, pokud byly samice ošetřeny před zabřeznutí 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:

Mikrokrystalická celulóza
Mannitol (E421)
Sodná sůl kroskarmelózy
Povidon 30
Magnesium-stearát

Potah tablety:

Hypromelosa 2910/5
Macrogol 6000
Mastek
Simetikonová emulze SE 4 [dimetikon (E900), methylcelulóza, kyselina sorbová]
Oxid titaničitý (E 171)
Hlinitý lak chinolinové žlutí (E104)
Ponceau-4R hlinitý lak (E124)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Balení: PVC/PVDC/Alu blistr, příbalová informace, papírová krabička.
Velikost balení: 10, 30, 60 nebo 90 potahovaných 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

58/215/03-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 6. 2003

Datum posledního prodloužení registrace: 19. 1. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 1. 2025