

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sangona Combi 50 mg/ 12,5 mg potahované tablety
Sangona Combi 100 mg/ 25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje losartanum kalicum 50 mg a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 25,6 mg laktosy (jako monohydrátu).

Jedna potahovaná tableta obsahuje losartanum kalicum 100 mg a hydrochlorothiazidum 25 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 51,1 mg laktosy (jako monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Světle žlutá, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru 8 mm.

Světle žlutá, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru 10 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Sangona Combi je určen k léčbě esenciální hypertenze u pacientů, jejichž krevní tlak není řádně zvládnán 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.

Sangona Combi 50 mg/ 12,5 mg

Obvyklá udržovací dávka přípravku Sangona Combi je jedna tableta přípravku Sangona Combi 50 mg/12,5 mg (losartan 50 mg/HCTZ 12,5 mg) jednou denně. U pacientů, kteří odpovídajícím způsobem na léčbu přípravkem Sangona Combi 50 mg/12,5 mg nereagují, lze dávku zvýšit na maximálně 2 tablety přípravku Sangona Combi 50 mg/12,5 mg denně nebo na jednu tabletu přípravku Sangona Combi 100 mg/25 mg (losartan 100 mg/HCTZ 25 mg) jednou denně. Obecně platí, že antihypertenzního účinku se dosáhne do tří až čtyř týdnů po zahájení léčby.

Sangona Combi 100 mg/ 25 mg

Maximální dávka je jedna tableta přípravku Sangona Combi 100 mg/25 mg 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 těžkou poruchou funkce ledvin (tj. clearance kreatininu 30–50 ml/min) není žádná úprava zahajovací dávky potřebná. Tablety losartanu s hydrochlorothiazidem se u pacientů na hemodialýze nedoporučují. Tablety losartan/hydrochlorothiazid se u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (tj. clearance kreatininu < 30 ml/min) nesmějí používat (viz bod 4.3).

Deplece intravaskulárního objemu

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

Porucha funkce jater

Kombinace losartan/hydrochlorothiazid je u pacientů s těžkou poruchou funkce jater kontraindikována (viz bod 4.3).

Starší pacienti

U starších pacientů není obvykle úprava dávky potřebná.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Sangona Combi u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena. Přípravek Sangona Combi by neměl být podáván dětem a dospívajícím.

Způsob podání

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

Přípravek Sangona Combi je nutné zapíjet přiměřeným množstvím vody.

Přípravek Sangona Combi lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na losartan, deriváty sulfonylamidu (jako je hydrochlorothiazid) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- hypokalemie nebo hyperkalcémie neodpovídající na léčbu,
- 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 Sangona Combi s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (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 Sangona Combi 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 nutno se jimi zabývat. Plazmatické koncentrace draslíku a hodnoty clearance kreatininu musí tedy být pečlivě sledovány; zvláště musí být pečlivě sledováni pacienti se srdečním selháním a clearance kreatininu mezi 30 a 50 ml/min.

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

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

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

Stejně jako u jiných léků, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, bylo rovněž u pacientů s bilaterální stenózou renální arterie nebo se stenózou této arterie vedoucí k jediné ledvině hlášeno zvýšení močoviny v krvi a sérového kreatininu; tyto změny renálních funkcí mohou být po ukončení léčby reverzibilní. Losartan musí být u pacientů s bilaterální stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující solitární ledvinu 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-angiotenzinového systému reagovat. Používání tablet přípravku Sangona Combi se tedy nedoporučuje.

Koronární srdeční choroba a cerebrovaskulární choroba

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

Srdeční selhání

U pacientů se srdečním selháním, s poruchou funkce ledvin nebo bez ní, existuje – jako u jiných léčiv ovlivňujících renin-angiotenzinový 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 se stenózou aorty nebo mitrální chlopně nebo u pacientů s obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií.

Etnické rozdíly

Jak bylo pozorováno u inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu, losartan a jiní antagonisté angiotenzinu jsou zjevně méně účinní při snižování krevního tlaku u černošské populace, než u populace jiného původu, pravděpodobně v důsledku vyšší prevalence stavů s nízkou hladinou reninu u černošské hypertenzní populace.

Těhotenství

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

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin 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 angiotenzin 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 angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Hydrochlorothiazid

Hypotenze a poruchy rovnováhy elektrolytů

Stejně jako při jakékoli jiné antihypertenzní léčbě se u některých pacientů může objevit symptomatická hypotenze. Pacienty je nutno sledovat, zda se u nich neobjeví klinické projevy nerovnováhy tekutin a elektrolytů, např. depleci objemu, hyponatrémii, hypochloremickou alkalózu, hypomagnezémii nebo hypokalemii, které se mohou objevit při přidruženém průjmu nebo zvracení. U takových pacientů je nutno v příslušných intervalech provádět pravidelné stanovování hladin 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 mohou 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 hyperurikémii mírní.

Porucha funkce jater

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

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

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).

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 nejrychlejšímsi vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze.

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 Sangona Combi 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 erythematosus.

Dopingové testy

Hydrochlorothiazidy mohou způsobit pozitivní laboratorní nález při dopingovém vyšetření.

Přípravek Sangona Combi obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat (viz bod 6.1).

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 angiotenzin II nebo jeho účinky, současné podávání kalium šetřících diuretik (např. amilorid, triamteren, spironolakton), suplementace draslíkem nebo podávání substitutů solí obsahujících draslík, nebo jiných léčivých přípravků, které mohou zvyšovat hladinu draslíku v séru (např. přípravky obsahující trimethoprim), může vést ke zvýšení sérových hladin draslíku. Současné podávání těchto léčiv se nedoporučuje.

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

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

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

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Jiné látky navozující hypotenzi jako jsou tricyklická antidepresiva, antipsychotika, baklofen, amifostin: současné podávání s těmito léčivy, jejichž hlavním účinkem nebo nežádoucím účinkem je snížení tlaku krve, může riziko hypotenze zesílit.

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. Může být nutné upravit dávku antidiabetika. V případě potřeby lze dávku antidiabetika upravit. Metformin je nutno používat opatrně kvůli riziku laktátové acidózy, ke které může dojít v důsledku možného funkčního selhání ledvin souvisejícího s hydrochlorothiazidem.

Jiná antihypertenziva:

Aditivní účinek.

Cholestyramin a kolestipolové pryskyřice:

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

Kortikosteroidy, ACTH:

Zvýšená deplece elektrolytů, zejména hypokalemie.

Presorické aminy (např. adrenalin):

Možné snížení odpovědi na presorické aminy, které nicméně není natolik výrazné, aby vylučovalo jejich použití.

Periferní myorelaxancia, nedepolarizující (např. tubokurarin):

Možné zesílení odpovědi 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 připomínajících dnu.

Digitalisové glykosidy:

Thiazidy navozená hypokalemie nebo hypomagnezémie může usnadnit nástup digitalisem navozených srdečních arytmíí.

Léčivé přípravky ovlivněné změnami hladin draslíku v séru:

Pravidelné sledování sérového draslíku a EKG se doporučuje při podávání kombinace losartan/hydrochlorothiazid s léčivými přípravky, které mohou být ovlivněny změnami hladiny draslíku v séru (např. digitalisové glykosidy a antiarytmika), a s následujícími léčivými přípravky navozujícími torsades de pointes (komorová tachykardie) (včetně některých antiarytmik), jelikož hypokalemie je predisponujícím faktorem vzniku torsades 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. Je třeba provádět klinické a biologické monitorování.

Jodované kontrastní látky:

Při dehydrataci navozené diuretiky existuje zvýšené riziko akutního selhání ledvin, zvláště při vysokých dávkách jodovaného přípravku.

Pacienti musí být před podáním těchto látek rehydratováni.

Amfotericin B (parenterální), kortikosteroidy, ACTH, stimulační laxativa nebo kyselina glycyrrhizinová (obsažená v lékořici):

Hydrochlorothiazid může zesilovat nerovnováhu elektrolytů, zejména hypokalemii.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Antagonisté receptoru angiotenzinu II:

Použití AIIRA v prvním trimestru těhotenství se nedoporučuje (viz bod 4.4). Použití AIIRA ve 2. a 3. trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

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

Je známo, že expozice AIIRA během druhého a třetího trimestru vede u člověka k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie). (Viz bod 5.3.)

Pokud by došlo k expozici AIIRA od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly AIIRA, musí být pečlivě sledovány, zda se u nich neobjeví hypotenze (viz body 4.3 a 4.4).

Hydrochlorothiazid:

S hydrochlorothiazidem v těhotenství jsou jen omezené zkušenosti, zvláště během prvního trimestru. Studie na zvířatech jsou omezené.

Hydrochlorothiazid prostupuje placentou. Na základě farmakologického mechanismu účinku hydrochlorothiazidu může jeho podávání v druhém a třetím trimestru oslabit fetoplacentální perfuzi a může být příčinou účinků na plod a novorozence, jako je ikterus, poruchy rovnováhy elektrolytů a trombocytopenie.

Hydrochlorothiazid se nesmí používat k léčbě těhotenského edému, těhotenské hypertenze nebo preeklampsie, a to kvůli riziku sníženého objemu plasmy a hypoperfuze placenty, bez přínosného vlivu na průběh choroby.

Hydrochlorothiazid se nesmí u těhotných žen podávat k léčbě esenciální hypertenze, s výjimkou vzácných situací, kde nelze použít žádnou jinou alternativní léčbu.

Kojení

Antagonisté receptoru angiotenzinu II

Losartan:

Jelikož ohledně podávání přípravku Sangona Combi během kojení nejsou k dispozici žádné informace, přípravek Sangona Combi se nedoporučuje, přičemž jsou vhodnější alternativní způsoby léčby s lépe zavedenými bezpečnostními profily během kojení, zvláště při kojení novorozenců nebo předčasně narozených dětí.

Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid se do mateřského mléka vylučuje v malých množstvích. Thiazidy ve vysokých dávkách způsobujících silnou diurézu mohou inhibovat tvorbu mléka. Podávání přípravku Sangona Combi během kojení se nedoporučuje. Pokud je přípravek Sangona Combi během kojení podáván, měly by být dávky co nejnižší.

Fertilita

Žádné údaje nejsou k dispozici.

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: $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$

vzácné: $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$

velmi vzácné: $< 1/10\,000$

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 esenciální hypertenze byla závrať jediným nežádoucím účinkem hlášeným jako související s léčivými látkami, který se vyskytl s incidencí vyšší než u placeba u 1 % nebo více pacientů léčených losartanem a hydrochlorothiazidem.

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

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
<i>Porucha jater a žlučových cest</i>	hepatitida	vzácné
<i>Vyšetření</i>	hyperkalémie, zvýšení ATL	vzácné

Dalšími 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

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	anémie, Henoch-Schönleinova purpura, ekchymóza, hemolýza	méně časté
	thrombocytopenie	není známo
<i>Srdeční poruchy</i>	hypotenze, ortostatická hypotenze, sternalgie, angina pectoris, AV blokáda stupně II, cerebrovaskulární příhoda, infarkt myokardu, palpitace, arytmie (fibrilace síní, sinusová bradykardie, tachykardie, ventrikulární tachykardie, fibrilace komor)	méně časté
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	vertigo, tinnitus	méně časté
<i>Poruchy oka</i>	rozostřené vidění, pálení/píchání v oku, konjunktivitida, pokles ostrosti zraku	méně časté
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	bolesti břicha, nauzea, průjem, dyspepsie	časté
	zácpa, bolest zubů, sucho v ústech, flatulence, gastritida, zvracení	méně časté
	intestinální angioedém	vzácné
	pankreatitida	není známo
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	astenie, únava, bolest na hrudi	časté
	edém obličeje, edém, horečka	méně časté
	symptomy podobné chřipce, m	není známo
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	abnormality jaterních funkcí	není známo
<i>Poruchy imunitního systému</i>	hypersenzitivita: anafylaktické reakce, angioedém včetně otoku hrtanu a hlasivek způsobující obstrukci dýchacích cest a / nebo otok obličeje, rtů, hltanu a / nebo jazyka; u některých z těchto pacientů byl v minulosti hlášen angioedém v souvislosti s podáváním jiných léčivých přípravků, včetně ACE inhibitorů	vzácné
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	anorexie, dna	méně časté
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	svalové křeče, bolesti v zádech, bolesti v nohou, myalgie	časté
	bolesti v paži, otok kloubů, bolesti v koleně, muskuloskeletální bolesti, bolesti v rameni, ztuhlost, artralgie, artritida, koxalgie, fibromyalgie, svalová slabost	méně časté
	rhabdomyolýza	není známo
<i>Poruchy nervového systému</i>	bolesti hlavy, závrať	časté
	nervozita, parestézie, periferní neuropatie, tremor, migréna, synkopa	méně časté

	dysgeusie	není známo
<i>Psychiatrické poruchy</i>	insomnie	časté
	úzkost, úzkostná porucha, panická porucha, zmatenost, deprese, abnormální sny, poruchy spánku, somnolence, zhoršení paměti	méně časté
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	porucha funkce ledvin, selhání ledvin	časté
	nykturie, časté nutkání na močení, infekce močových cest	méně časté
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	snížené libido, erektilní dysfunkce/impotence	méně časté
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	kašel, infekce horních cest dýchacích, ucpání nosu, sinusitida, onemocnění dutin	časté
	faryngeální dyskomfort, faryngitida, laryngitida, dušnost, bronchitida, epistaxe, rinitida, respirační kongesce	méně časté
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	alopecie, dermatitida, suchá kůže, erythema, zarudnutí, fotosenzitivita, pruritus, vyrážka, kopřivka, pocení	méně časté
<i>Cévní poruchy</i>	vaskulitida	méně časté
	ortostatické účinky závislé na dávce	není známo
<i>Vyšetření</i>	hyperkalemie, mírné snížení hematokritu a hemoglobinu	časté
	mírné zvýšení sérových hladin močoviny a kreatininu	méně časté
	zvýšení jaterních enzymů a bilirubinu	velmi vzácné
	hyponatrémie	není známo

Hydrochlorothiazid

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
---------------------------------	-------------------------	------------------

<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	agranulocytóza, aplastická anémie, hemolytická anémie, leukopenie, purpura, trombocytopenie	méně časté
<i>Poruchy imunitního systému</i>	anafylaktické reakce	vzácné
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	anorexie, hyperglykémie, hyperurikémie, hypokalemie, hyponatrémie	méně časté
<i>Psychiatrické poruchy</i>	insomnie	méně časté
<i>Poruchy nervového systému</i>	bolest hlavy	časté
<i>Poruchy oka</i>	přechodné rozostřené vidění, xanthopsie choroidální efuze, akutní myopie, sekundární glaukom s uzavřeným úhlem	méně časté není známo
<i>Cévní poruchy</i>	nekrotizující angitida (vaskulitida, kožní vaskulitida)	méně časté
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	dechová tíseň včetně pneumonitidy a plicního edému	méně časté
	syndrom akutní respirační tísně (ARDS) (viz bod 4.4)	velmi vzácné
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	sialoadenitida, spazmy, podráždění žaludku, nauzea, zvracení, průjem, zácpa	méně časté
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	žloutenka (intrahepatální cholestáza), pankreatitida	méně časté
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	fotosenzitivita, kopřivka, toxická epidermální nekrolýza	méně časté
	kožní lupus erythematodes	není známo
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	svalové křeče	méně časté
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	glykosurie, intersticiální nefritida, renální dysfunkce, selhání ledvin	méně časté
<i>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)</i>	nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy) *	není známo
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	horečka, závrať	méně časté

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky:

www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

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

Losartan

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

Ani losartan, ani jeho aktivní metabolit nelze odstranit hemodialýzou.

Hydrochlorothiazid

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: látky ovlivňující systém renin-angiotenzin, antagonisté receptoru angiotenzinu II a diuretika

ATC kód: C09DA01

Kombinace losartan – hydrochlorothiazid

Ukázalo se, že složky přípravku Sangona Combi 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 angiotenzinu II. Podávání losartanu blokuje všechny fyziologicky relevantní účinky angiotenzinu II a prostřednictvím inhibice aldosteronu může mít sklon ke zmírnění ztrát draslíku doprovázejících podávání diuretika.

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

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

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

Losartan

Losartan je synteticky připraveným perorálním antagonistou receptoru angiotenzinu-II (typy AT1). Angiotenzin II, což je silný vasokonstriktor, je primárním aktivním hormonem renin/angiotenzinového systému a důležitou determinantou patofyziologie hypertenze. Angiotenzin 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. Angiotenzin II rovněž stimuluje proliferaci buněk hladké svaloviny.

Losartan selektivně blokuje receptor AT1. *In vitro* a *in vivo* losartan a jeho farmakologicky aktivní karboxylový metabolit E-3174 blokují všechny fyziologicky relevantní účinky angiotenzinu 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 odstranění negativní zpětné vazby na vylučování reninu zprostředkované angiotenzinem II ke zvýšení aktivity reninu v plazmě (plasma renin activity – PRA). Zvýšení PRA vede ke zvýšení angiotenzinu II v plazmě. Navzdory těmto zvýšením jsou antihypertenzní aktivita a pokles plazmatických koncentrací aldosteronu zachovány, což ukazuje na účinnou blokádu receptoru angiotenzinu II. Po vysazení losartanu poklesly hladiny PRA a angiotenzinu II do 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 inhibitory. 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 pacientů, kterým byly podávány ACE inhibitory, 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 plicního kapilárního tlaku v zaklínění (capillary wedge pressure), systémové cévní rezistence, střední hodnoty systémového arteriálního tlaku a rychlosti srdeční akce 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 dávky 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 intervalu mezi dávkami 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 rychlost srdeční akce.

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 angiotenzinu II nebo betablokátorů.

Střední délka sledování byla 4,8 roku.

Primárním cílovým parametrem byl souhrn kardiovaskulární morbidity a mortality měřený snížením kombinované incidence úmrtí z kardiovaskulárních příčin, cévních mozkových příhod a infarktů myokardu. V obou sledovaných skupinách byl krevní tlak významně snížen na podobné úrovni. Léčba losartanem vedla ke 13,0 % snížení rizika dosažení cílového parametru ($p = 0,021$, 95 % interval spolehlivosti 0,77–0,98) v porovnání s atenololem. 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 angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známými 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 angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin 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 k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin 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 thiazidů není zcela znám. Thiazidy ovlivňují renální tubulární mechanismy reabsorpce elektrolytů, přičemž přímo zvyšují exkreci sodíku a chloridového iontu v přibližně ekvivalentních množstvích. Diuretický účinek hydrochlorothiazidu snižuje objem plazmy, zvyšuje plazmatickou aktivitu reninu a zvyšuje vylučování aldosteronu s následnými zvýšeními ztrát draslíku a hydrogenuhličitanů močí, a snižuje sérové hladiny draslíku. Spojení renin-aldosteron je zprostředkováno angiotenzinem II a proto současné podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II má sklon ke snížení ztrát draslíku spojených s thiazidovými diuretiky.

Po perorálním podání začne diuréza do 2 hodin, maxima dosahuje asi 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 (~25 000 mg) a na 7,7 (5,7–10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky (~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 karboxylový metabolit a další neúčinné metabolity. Systémová biologická dostupnost losartanu v tabletách je asi 33 %. Střední hodnoty maximálních koncentrací losartanu se dosáhne do jedné hodiny a jeho účinného metabolitu do 3 až 4 hodin. Podávání léčivého přípravku se standardizovaným jídlem nemělo na profil koncentrace 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 značené ^{14}C je radioaktivita plazmy přisuzována 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), respektive 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 ¹⁴C 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. Do 24 hodin je alespoň 61 procent perorálně podané dávky vyloučeno v nezměněné formě.

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, respektive 1,7krát vyšší, než u mladých mužských dobrovolníků.

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 jeví 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 člověka na základě konvenčních studií obecné farmakologie, genotoxicity a kancerogenního potenciálu. Toxický potenciál kombinace losartan/hydrochlorothiazid byl hodnocen ve studiích chronické toxicity trvajících až šest měsíců na potkaních a psech po perorálním podání, přičemž změny pozorované v těchto studiích kombinace losartan/hydrochlorothiazid 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 léčených kombinací losartan/hydrochlorothiazid nebyl zjištěn žádný důkaz teratogenity. Fetální toxicita byla pozorována u potkanů, jak je doloženo mírným vzestupem nadpočetných žeber u generace F1, pokud byl přípravek samicím podáván 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 potkaním samicím 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 kukuřičný škrob
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát.

50 mg/ 12,5 mg potahované tablety

Potah tablety:

Hypromelosa
Hyprolosa
Žlutý oxid železitý (E172)
Oxid titaničitý (E171).

100 mg/ 25 mg potahované tablety

Potah tablety:

Hypromelosa
Hyprolosa
Žlutý oxid železitý (E172)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol (400)
Mastek.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

50 mg/ 12,5 mg potahované tablety

blistr: uchovávejte při teplotě do 30 °C.

lahvička: uchovávejte při teplotě do 30 °C v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

100 mg/ 25 mg potahované tablety

Al/Al blistr: Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

ACLAR/Al blistr: Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Lahvička: uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Potahované tablety jsou zabaleny v Al/Al blistrech nebo ACLAR/Al/blistrech vložených v papírové krabičce nebo v lahvičce z HDPE se šroubovacím uzávěrem z PP s dětskou pojistkou nebo bez ní.

Blistr: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 a 100 potahovaných tablet

Blistr (jednodávkový): 50 potahovaných tablet

Lahvička: 100, 250 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

Sandoz s.r.o., Pikrtova 1737/1a, 140 00 Praha 4 - Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Sangona Combi 50 mg/ 12,5 mg: 58/207/09-C

Sangona Combi 100 mg/ 25 mg: 58/208/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 2. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 18. 5. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 1. 2025