

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лозап Н 50 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Lozap H 50 mg/12.5 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение I	
Към Ред. №	20050580
Разрешение №	63798
Всички/МР	31-10-2023
Датум на издана	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка от Лозап Н съдържа 50 mg лосартан (*losartan*) (като калиева сол) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*) като активни съставки.

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 0,0003 mg Ponceau 4R.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Външен вид: овални, жълти биконвексни филмирани таблетки с делителна черта от двете страни; с приблизителен размер на таблетката около 14x7 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лозап Н е предназначен за лечение на есенциална хипертония при пациенти, чието кръвно налягане не е задоволително контролирано с лосартан или хидрохлоротиазид самостоятелно.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Лозап Н може да се прилага с други антихипертензивни средства (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Лозап Н таблетки трябва да се приема с чаша вода.

Лозап Н може да се прилага със или без храна.

Хипертония

Лосартан /хидрохлоротиазид не е предназначен за начална терапия, а само при пациенти, чието кръвно налягане не е достатъчно контролирано чрез лосартан калий или хидрохлоротиазид самостоятелно.

Препоръчва се промяна на дозата на отделните компоненти (лосартан и хидрохлоротиазид).

Когато е клинично подходящо, може да се обмисли директна промяна от монотерапия към фиксирана комбинация при пациенти, чието кръвно налягане не е достатъчно контролирано.

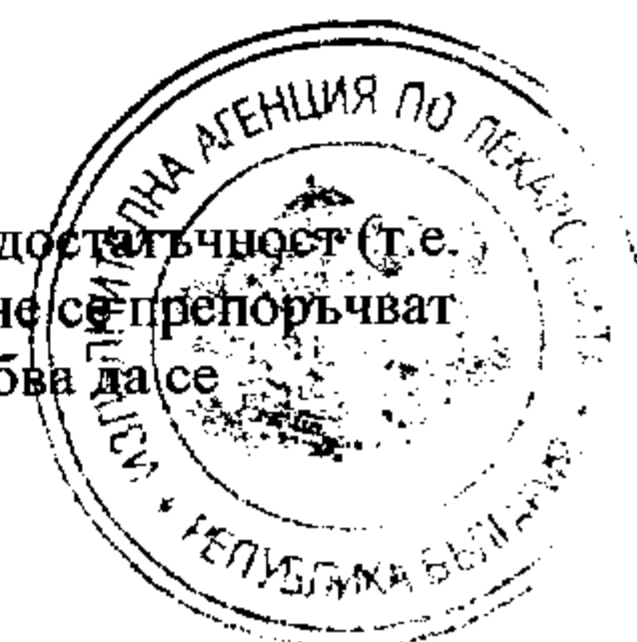
Обичайната поддържаща доза Лозап Н е една таблетка веднъж дневно. За пациенти, които не отговарят адекватно на Лозап Н, дозировката може да се повиши на две таблетки Лозап Н веднъж дневно.

Максималната доза е две таблетки Лозап Н веднъж дневно.

Като цяло антихипертензивният ефект се постига в рамките на три седмици от започване на лечението.

Бъбречна недостатъчност и пациенти на хемодиализа

Не е необходима промяна на началната доза при пациенти с лека бъбречна недостатъчност (т.е. креатининов клирънс 30-50 ml/min). Таблетките лосартан/хидрохлоротиазид не се препоръчват при пациенти на хемодиализа. Таблетките лосартан/хидрохлоротиазид не трябва да се



използват при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (т.е. креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$) (вж. точка 4.3).

Намален вътресъдов обем

Намалението на обема и/или изчерпването на натрия трябва да се коригират преди приложението на таблетки лосартан/HCTZ.

Чернодробно увреждане

Лосартан/ HCTZ не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Старческа възраст

Обикновено не е необходима промяна на дозировката при пациенти в старческа възраст.

Деца и юноши (< 18 години)

Няма опит при деца и юноши. Следователно лосартан/хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при деца и юноши.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества, към вещества, производни на сулфонамидите или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Терапевтично резистентна хипокалиемия или хиперкалциемия.
- Тежки чернодробни нарушения; холестаза и билиарни обструктивни нарушения.
- Рефрактерна хипонатриемия.
- Симптоматична хиперурикемия/подагра.
- Втори или трети триместър на бременността (вижте точки 4.4 и 4.6).
- Сериозни бъбречни нарушения (напр. креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$).
- Анурия.
- Едновременната употреба на Лозап Н с алискирен-съдържащи продукти при пациенти със захарен диабет или с бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лосартан

Ангиедем

Пациенти с анамнеза за ангиедем (оток на лицето, устните, гърлото и/или езика) трябва да бъдат внимателно наблюдавани (вижте точка 4.8).

Хипотония и намаление на вътресъдовия обем

Може да се появи симптоматична хипотония, особено след първата доза, при пациенти, които имат намален обем и/или натрий от лечение с мощни диуретици, ограничена на сол диета, диария или повръщане. Такива състояния трябва да се коригират преди приложението на таблетките Лозап Н (вижте точки 4.2 и 4.3).

Електролитен дисбаланс

Електролитните нарушения са чести при пациенти с бъбречни увреждания, с или без диабет и трябва да се внимава. Поради това стойностите на плазмените концентрации на калий и креатининовия клирънс трябва да бъдат непрекъснато наблюдавани, особено при пациенти със сърдечна недостатъчност и креатининов клирънс $30\text{-}50 \text{ ml/min}$.

Не се препоръчва едновременната употреба на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки и калий-съдържащи заместители на солта или други лекарства, които могат да повлияят серумния калий (напр. лекарствени продукти, съдържащи триметоприм) с лосартан/хидрохлоротиазид (вж. точка 4.5).

Чернодробно увреждане



На базата на фармакокинетични данни, които показват значително повишение на плазмените концентрации на лосартан при пациенти с цироза, Лозап Н трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за леко до средно чернодробно увреждане. Няма терапевтичен опит за употребата на лосартан при пациенти с тежки чернодробни увреждания. Следователно Лозап Н не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вижте точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Съобщени са промени в бъбречната функция, като следствие от инхибицията на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, включително и за бъбречна недостатъчност (най-вече при пациенти, чиято бъбречна функция зависи от системата ренин-ангиотензин-алдостерон, като такива с тежка сърдечна недостатъчност или предварително съществуващо бъбречно нарушение).

Подобно на други лекарства, които повлияват системата ренин-ангиотензин-алдостерон, е съобщено повишение на кръвната урея и серумния креатинин при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или със стеноза на артерията на единствен бъбрек; тези промени на бъбречната функция могат да бъдат обратими при прекратяване на лечението. Лосартан трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или със стеноза на артерията на единствен бъбрек.

Бъбречна трансплантация

Няма опит при пациенти с неотдавнашна бъбречна трансплантация.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм обикновено не отговарят на антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез потискане на системата ренин-ангиотензин. Поради това използването на таблетки Лозап Н не се препоръчва.

Коронарно сърдечно заболяване и мозъчно-съдова болест

Както при всеки антихипертензивен продукт, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична болест на сърцето и мозъчно-съдова болест може да причини инфаркт на миокарда или инсулт.

Сърдечна недостатъчност

При пациенти със сърдечна недостатъчност, с или без бъбречно увреждане, съществува – както и при други лекарства, действащи на системата ренин-ангиотензин, риск от тежка артериална хипотония и (често остро) бъбречно увреждане.

Стеноза на аортна и митрална клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както и при други вазодилататори, препоръчва се специално внимание при пациенти с аортна или митрална стеноза, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

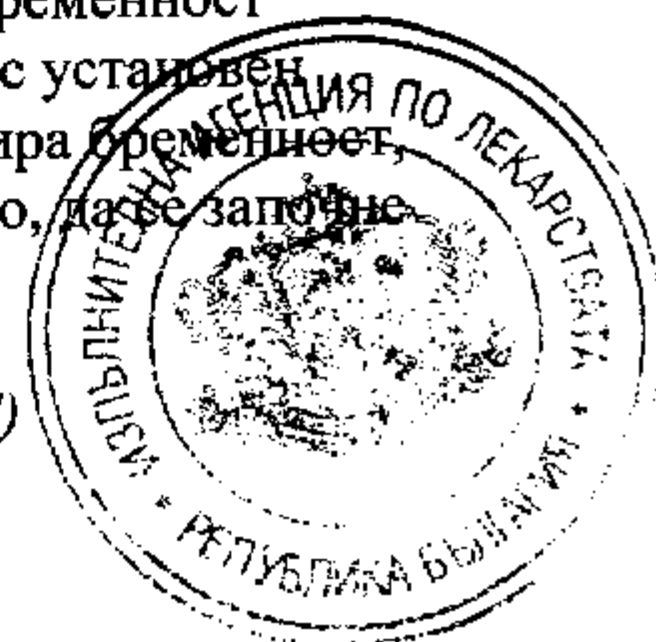
Етнически различия

Както е наблюдавано при инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, лосартан и другите антагонисти на ангиотензина са очевидно по-малко ефективни за намаляване на кръвното налягане при чернокожи, отколкото при нечернокожи, вероятно поради намален ренин в популацията на чернокожи с хипертония.

Бременност

Лозап Н не трябва да се започва по време на бременност, освен в случаите, когато непрекъснатото лечение с АРБ се счита за крайно необходимо. Планиращи бременност пациентки трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност за използване при бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с Лозап Н трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативно лечение (вижте точки 4.3 и 4.6).

Двойно блокиране на ренин ангиотензин - алдостероновата система (РААС)



Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Едновременната употреба с алискирен е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Хидрохлоротиазид

Хипотония и електролитен/воден дисбаланс

Както при всяка антихипертензивна терапия, при някои пациенти може да се появи симптоматична хипотония. Пациентите следва да се наблюдават за клинични признаци на електролитен или воден дисбаланс, напр. хиповолемия, хипонатриемия, хипохлоремична алкалоза, хипомагnezемия или хипокалемия, които могат да се появят по време на диария или повръщане. При такива пациенти трябва да се извършва периодично изследване на серумните електролити през подходящи интервали. Дилуционна хипонатриемия може да възникне при получаващи оток пациенти в горещо време.

Метаболитни и ендокринни ефекти

Тиазидната терапия може да наруши глюкозния толеранс. Възможно е да се наложи промяна в дозировките на антидиабетни лекарства, включително на инсулина (вижте точка 4.5). По време на лечението с тиазиди може да се прояви латентен захарен диабет.

Тиазидите могат да намалят уринната екскреция на калций и да причинят слабо и временно покачване на серумния калций. Значителна хиперкалцемия може да бъде доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Тиазидите трябва да се спрат преди провеждането на тестовете за паратироидната функция.

Увеличение на нивата на холестерола и триглицеридите може да бъде свързано с терапията с тиазидни диуретици.

Тиазидната терапия може да предизвика хиперурикемията и/или подагра при определени пациенти. Понеже лосартан намалява пикочната киселина, в комбинация с хидрохлоротиазид, той отслабва причинената от диуретика хиперурикемия.

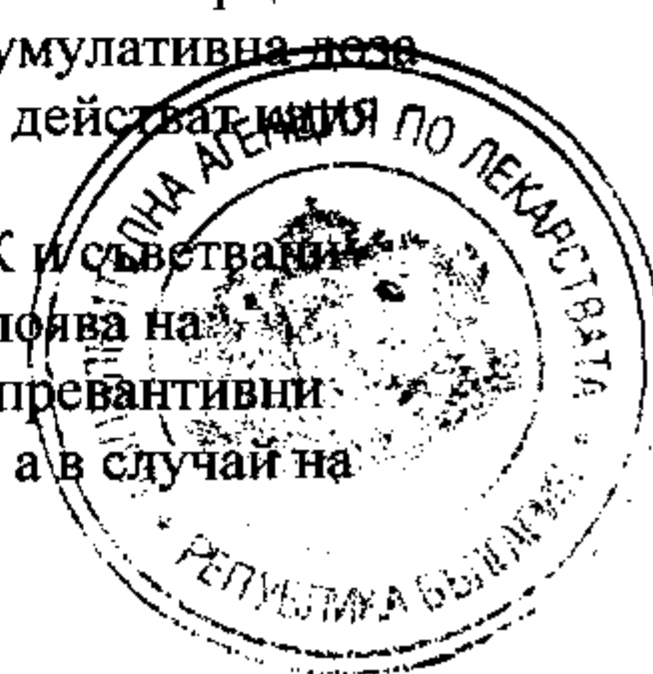
Чернодробно увреждане:

Тиазидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с нарушени чернодробни функции или прогресиращи чернодробни заболявания, тъй като малки колебания във водния и електролитния баланс могат да ускорят изпадане на пациента в чернодробна кома. Лозап Н не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вижте точки 4.3 и 5.2).

Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ). Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съответно редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на



експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата. Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Сулфонамидите или лекарствата, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапно намаление на зрителната острота или болка в очите и обичайно възникват в рамките на часове до седмици от започване на лечението. Нелекувана закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрението. Първоначалната мярка е преустановяване приема на лекарството възможно най-бързо. Ако вътреочното налягане остане извън контрол, може да е необходимо да се обмисли подходящо лекарствено или хирургично лечение. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома може да включват анамнеза за сулфонамидна или пеницилинова алергия.

Остра респираторна токсичност

След прием на хидрохлоротиазид се съобщават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на хидрохлоротиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на минути до часове. В началото симптомите включват диспнея, повишена температура, влошаване на белодробната функция и хипотония. При съмнение за ОРДС трябва да бъде спряен приемът на Лозап Н и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

Други

При пациенти, приемащи тиазиди, с или без анамнеза за алергия или бронхиална астма, могат да възникнат реакции на свръхчувствителност. При употребата на тиазиди, има случаи на ексацербация или активиране на лупус еритематодес.

Помощни вещества

Лекарственият продукт съдържа оцветител Ропсеау 4R, който може да предизвика алергични реакции.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, тоест по същество е „без натрий“.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лосартан

Съобщавано е, че рифампицин и флуконазол намаляват нивата на активния метаболит. Не може да се направи оценка на клиничните последици на тези взаимодействия.

Както и при други лекарства, които блокират ангиотензин II или неговите ефекти, едновременно приложение на лекарства, които задържат калий (напр. спиронолактон, триамтерен, амилорид) калиеви добавки, заместители на готварската сол, съдържащи калий или други лекарства, които могат да повишат серумния калий (напр. лекарствени продукти, съдържащи триметоприм), може да доведе до увеличение на серумния калий. Едновременно приложение не се препоръчва.

Както при други лекарствени продукти, които повлияват отделянето на натрий, отделянето на литий може да бъде намалено. Поради това трябва да се проследяват внимателно нивата на литий в серума, ако ще се приемат литиевите соли едновременно с ангиотензин II рецепторен антагонист.



Когато ангиотензин II антагонисти се прилагат едновременно с НСПВС (т.е. селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози и неселективни НСПВС), може да се намали антихипертензивния ефект.

Едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти или диуретици и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително и остра бъбречна недостатъчност и повишаване на серумния калий, особено при пациенти с предварително влошена бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага внимателно, особено в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно оводнявани и трябва да се обсъди контрол на бъбречната функция след започване на едновременно лечение, както и периодично след това.

При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция, които са лекувани с нестероидни противовъзпалителни средства, включително селективни циклооксигеназа-2-инхибитори, едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция.

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Двойна блокада трябва да бъде ограничена до индивидуално дефинирани случаи с внимателно мониториране на кръвното налягане, бъбречната функция и електролити. Не прилагайте едновременно алискирен с лосартан при пациенти с диабет или при пациенти с бъбречно нарушение ($GFR < 60 \text{ ml/min}$) (вижте точка 4.3).

Други вещества, предизвикващи хипотония, като трициклически антидепресанти, антипсихотици, баклофен, амифостин: при едновременното приложение с тези лекарства, които намаляват кръвното налягане, като основна нежелана лекарствена реакция може да се прояви, повишаване на риска от хипотония.

Сокът от грейпфрут съдържа компоненти, които инхибират ензимите CYP450 и могат да понижат концентрацията на активния метаболит на лосартан, което може да намали терапевтичния ефект. Консумацията на сок от грейпфрут трябва да се избягва, докато приемате лосартан/хидрохлоротиазид таблетки.

Хидрохлоротиазид

Следните лекарства, при едновременно приложение, могат да взаимодействат с тиазидните диуретици:

Алкохол, барбитурати или наркотици

Може да възникне ортостатична хипотония.

Антидиабетни лекарства (перорални и инсулин)

Лечението с високи дози тиазиди може да повлияе глюкозния толеранс. Може да се наложи промяна в дозировката на антидиабетното лекарство. Метформин трябва да се използва внимателно, поради риска от лактатна ацидоза, предизвикана от влошена бъбречна функция, свързано с хидрохлоротиазида.

Други антихипертензивни лекарства

Адитивен ефект.

Холестирамин и холестиполови смоли

Абсорбцията на хидрохлоротиазид се нарушава при наличието на анионни обменни смоли. Единична доза холестирамин или холестиполова смола свързва хидрохлоротиазид и редуцира абсорбцията му от гастроинтестиналния тракт с до 85 % и 43 % съответно.



Кортикостероиди, АСТН

Ускорено излъчване на електролити, най-често хипокалемия.

Пресорни амини (напр. адреналин)

Възможно е намален ефект от пресорни амини, но не достатъчно, за да се изключи едновременната им употреба.

Скелетно-мускулни релаксанти, недеполяризиращи (напр. тубокурарин)

Възможна е повишена чувствителност към мускулни релаксанти.

Литий

Диуретиците редуцират бъбречния клирънс на лития и силно увеличават риска от литиева интоксикация; не се препоръчва едновременно прилагане.

Лекарствени продукти, използвани за лечение на подагра (пробеницид, сулфинпиразон и алопуринол)

Възможно е да се наложи корекция на дозировката на урикозурични лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивото на пикочната киселина. Възможно е да е необходимо повишаване на дозите на пробеницид или сулфинпиразон. Има вероятност едновременното приложение с тиазид да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

Антихолинергични продукти (напр. атропин, бипериден)

Повишаване бионаличността на тиазидните диуретици чрез понижен стомашно-чревен мотилитет и намалена скорост на изпразване на стомаха.

Цитотоксични продукти (напр. циклофосфамид, метотрексат)

Тиазидите могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксични лекарствени продукти и да засилят техните миелосупресивни ефекти.

Салицилати

При високи дози салицилати хидрохлоротиазид може да усилва токсичния ефект на салицилатите върху централната нервна система.

Метилдопа

Има отделни съобщения за хемолитична анемия, развита се при едновременно приложение на хидрохлоротиазид и метилдопа.

Циклоспорин

Едновременното лечение с циклоспорин може да повиши риска от хиперурикемия и подобни на подагра усложнения.

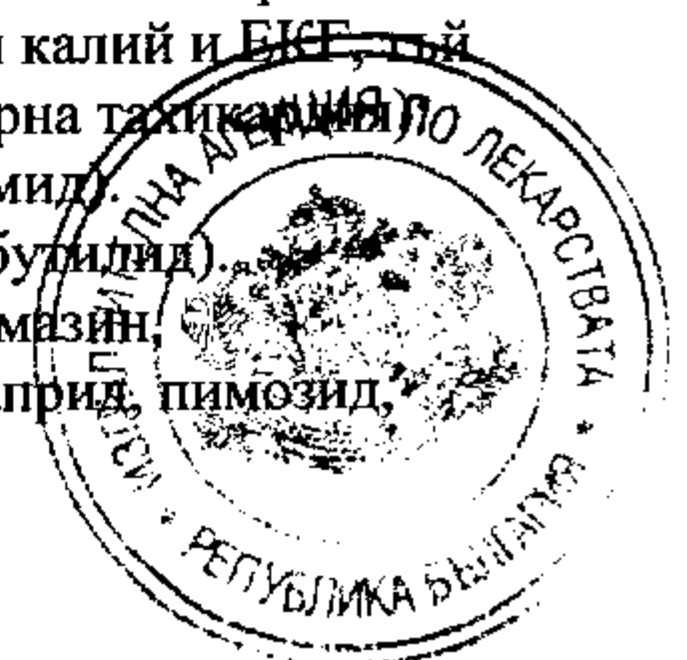
Дигиталисни гликозиди

Тиазид-индуцирана хипокалиемия или хипомагнезиемия могат да благоприятстват появата на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии.

Лекарствени продукти, повлиявани от нарушения в серумния калий

При приложение на лосартан/хидрохлоротиазид с лекарствени продукти повлиявани от нарушения в серумния калий (напр. дигиталисови гликозиди и противоаритмични средства) и с лекарствени продукти (включително някои противоаритмични), водещи до torsades de pointes (камерна тахикардия), се препоръчва периодично мониториране на серумния калий и ЕКГ, тъй като хипокалиемията е фактор, предразполагащ към torsades de pointes (камерна тахикардия).

- Клас Ia противоаритмични (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид).
- Клас III противоаритмични (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид).
- Някои антипсихотични (напр. тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамамазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиалприд, пимозид, халоперидол, дроперидол).



- Други (напр. бепридил, цисаприд, дифеманил, еритромицин i.v., халофантрин, мизоластин, пентамидин, терфанадин, винкамин i.v.)

Калциеви соли

Тиазидните диуретици могат да повишат нивата на калциевите соли, поради понижена екскреция. Ако трябва да се предпишат калциеви добавки, следва да се контролират нивата на серумния калций и дозата на калций съответно да се коригира.

Повлияване на лабораторните/лекарствените изследвания

Поради ефекта, който имат върху калциевия метаболизъм, тиазидите могат да повлияят функционалните тестове на паратироидната жлеза (вижте точка 4.4).

Карбамазепин

Риск от симптоматична хипонатриемия. Необходимо е клинично и биологично проследяване.

Йодно-контрастни вещества

В случай на диуретик-индуцирана дехидратация, има повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено с високи дози на йодни продукти. Пациентите трябва да бъдат рехидратирани преди приемът.

Амфотерацин В (парентерален), кортикостероиди, АСТН лаксативи или глицеризин (съдържащ се в сладкия корен)

Хидрохлортиазид може да засили електролитния дисбаланс, особено хипокалиемията.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Използването на АРБ не се препоръчва през първия триместър на бременността (вижте точка 4.4). Използването на АРБ е противопоказано през 2-ри и 3-ти триместър на бременността (вижте точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните доказателства за риск от тератогенност след лечение с АСЕ инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни; малко увеличение на риска, обаче, не може да се изключи. Макар че няма контролирани епидемиологични данни за риска при ангиотензин II рецепторни инхибитори (АРБ), подобни рискове биха могли да съществуват при този клас медикаменти. Освен в случаите, когато непрекъснатото лечение с АРБ се счита за крайно необходимо, планиращи бременност пациентки трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност за използване при бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с АРБ трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че лечение с АРБ през втория и третия триместър на бременността индуцира фетотоксичност (влошена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вижте точка 5.3).

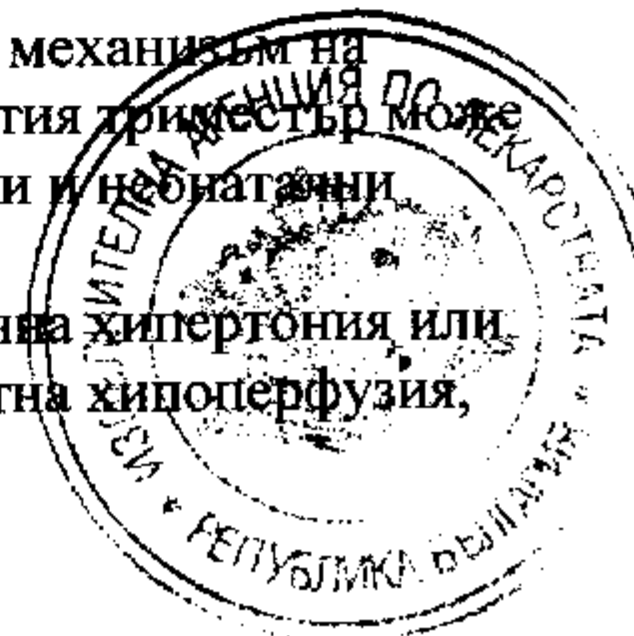
Ако през втория триместър на бременността се проведе лечение с АРБ, се препоръчва ехографски контрол на бъбреците и черепа.

Новородени, чиито майки са се лекували с АРБ, би следвало да са под непрекъснат контрол за хипотония (вижте точки 4.3 и 4.4).

Има ограничен опит с хидрохлортиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучвания с животни са недостатъчни.

Хидрохлортиазид преминава плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлортиазида, неговата употреба по време на втория и третия триместър може да компроментира фетоплацентарната перфузия и може да причини фетални и неонатални ефекти като жълтеница, нарушен електролитен баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлортиазид не трябва да се използва при гестационен оток, гестационна хипертония или преекламписия поради рискът от намаляване на обема на плазмата и плацентна хипоперфузия, без да има благоприятно въздействие върху хода на заболяването.



Хидрохлортиазид не трябва да се използва при есенциална хипертония при бременни жени, с изключение на редки случаи когато друго алтернативно лечение не може да се употребява.

Кърмене

Поради липса на информация относно употребата на Лозап Н по време на кърмене, приложението на Лозап Н не се препоръчва. Предпочитат се алтернативни лечения с по-добре установени профили на безопасност по време на кърменето, особено при кърмене на новородено или недоносено кърмаче.

Хидрохлортиазид се екскретира в кърмата в малко количество. Тиазидите във високи дози причинявайки повишена диуреза могат да подтиснат продукцията на кърма. Не се препоръчва употребата на Лозап Н по време на кърмене. Ако се използва Лозап Н по време на кърмене, дозите трябва да са възможно най-ниските.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изпитвания върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това трябва да се има предвид, че понякога може да възникне замаяване и сънливост по време на антихипертензивно лечение, най-вече в началото на лечението или при повишаване на дозата.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции по-долу са определени, където е възможно, по системно - органичния клас и честота, съгласно следната класификация:

Много чести: $\geq 1/10$

Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$

Нечести: $\geq 1/1\,000$ до $\leq 1/100$

Редки: $\geq 1/10\,000$ до $\leq 1/1\,000$

Много редки: $\leq 1/10\,000$

С неизвестна честота: честотата не може да бъде определена от наличните данни.

При клинични изследвания с лосартан калий и хидрохлортиазид не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции, които да са специфични за тази комбинация. Нежеланите лекарствени реакции са били ограничени до тези, съобщавани преди за лосартан калий и/или хидрохлортиазид.

В контролирани клинични изпитвания за есенциална хипертония, световъртеж е единствената съобщена нежелана лекарствена реакция като лекарствено-свързана, която възниква с честота по-голяма от плацебо при $\geq 1\%$ или повече от пациентите, лекувани с лосартан и хидрохлортиазид.

Следните допълнителни нежелани лекарствени реакции са съобщавани след пускане на продукта на пазара:

Нарушения на нервната система

С неизвестна честота: Дисгеузия

Съдови нарушения

С неизвестна честота: Ортостатични ефекти, свързани с дозата

Хепато-билиарни нарушения

Редки: Хепатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

С неизвестна честота: Кожен лупус еритематозус

Изследвания



Редки: Хиперкалиемия, повишаване на ALT

Други нежелани реакции наблюдавани при един от отделните компоненти, които могат да се проявят потенциално като нежелани реакции и при приложение на лосартан калий/хидрохлоротиазид, са следните:

Лосартан

Следните нежелани реакции са съобщавани за лосартан при клинични изпитвания и при постмаркетинговия опит:

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи

Нечести: Анемия, пурпура на Henoch-Schönlein, екхимози, хемолиза

С неизвестна честота: Тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

Редки: Свръхчувствителност: анафилактични реакции, ангиоедем, включително оток на ларинкса и глотиса, което води до затруднено дишане и/или оток на лицето, устните, фаринкса и/или езика; при някои от тези пациенти в миналото е съобщаван ангиоедем във връзка с прием на други лекарства, включително ACE-инхибитори;

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: Анорексия, подагра

Психични нарушения

Чести: Безсъние

Нечести: Тревожност, тревожностни нарушения, паническо разстройство, объркване, депресия, абнормни сънища, нарушен сън, сънливост, увредена памет

Нарушения на нервната система

Чести: Главоболие, замаяване

Нечести: Нервност, парестезия, периферна невропатия, тремор, мигрена, синкоп

Нарушения на очите

Нечести: Замъглено зрение, парене/смъдене в окото, конюнктивит, понижена зрителна острота

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: Вертиго, шум в ушите

Сърдечни нарушения

Нечести: Хипотония, ортостатична хипотония, стерналгия, стенокардия, AV блок II степен, мозъчно-съдово събитие, инфаркт на миокарда, палпитация, аритмии (предсърдно трептене, синусова брадикардия, тахикардия, камерна тахикардия, камерно мъждене)

Съдови нарушения

Нечести: Васкулит

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: Кашлица, инфекция на горните дихателни пътища, запушване на носа, синусит, нарушения в синусите

Нечести: Фарингеален дискомфорт, фарингит, ларингит, диспнея, бронхит, епистаксис, ринит, респираторна конгестия

Много редки: Остър респираторен дистрес синдром (ОРДС) (вж. точка 4.4)

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Коремна болка, гадене, диария, диспепсия

Нечести: Запек, зъбна болка, сухота в устата, подуване на корема, гастрит, повръщане, обстипация



С неизвестна честота: Панкреатит

Хепато-билиарни смущения

Неизвестни: Аномалии в чернодробната функция

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: Алопеция, дерматит, суха кожа, еритема, зачервяване, фоточувствителност, сърбеж, обрив, уртикария, изпотяване

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: Мускулен спазъм, болка в гърба, болка в крака, миалгия

Нечести: Болка в ръката, подуване на ставата, болка в коляното, костно-мускулна болка, болка в рамото, схващане, артралгия, артрит, коксалгия, фибромиалгия, мускулна слабост

С неизвестна честота: Рабдомиолиза

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Чести: Бъбречно увреждане, бъбречна недостатъчност

Нечести: Никтурия, често уриниране, инфекция на пикочните пътища

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: Понижено либидо, импотентност

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: Астения, умора, болка в гърдите

Нечести: Оток на лицето, треска

С неизвестна честота: грипоподобни симптоми, неразположение

Изследвания

Чести: Хиперкалиемия, леко понижени хематокрит и хемоглобин, хипогликемия

Нечести: Леко повишаване в серумните нива на урея и креатинин

Много редки: Повишаване на чернодробните ензими и билирубин.

С неизвестна честота: Хипонатриемия

Хидрохлоротиазид

Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

С неизвестна честота: Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи

Нечести: Агранулоцитоза, апластична анемия, хемалитична анемия, левкопения, пурпура, тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

Редки: Анафилактична реакция

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: Анорексия, хипергликемия, хиперурикемия, хипокалиемия, хипонатриемия

Психични нарушения

Нечести: Безсъние

Нарушения на нервната система

Чести: Главоболие

Нарушения на очите

Нечести: Преходно замъглено зрение, ксантопсия



С неизвестна честота: вторична остра закритоъгълна глаукома и/или остра миопия, хороидален излив

Съдови нарушения

Нечести: Некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит)

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: Респираторен дистрес включително пневмонит и белодробен оток

Стомашно-чревни нарушения

Нечести: Сиалоаденит, спазми, стомашно дразнене, гадене, повръщане, диария, запек

Хепато-билиарни смущения

Нечести: Иктер (интрахепатална холестаза), панкреатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: Фоточувствителност, уртикария, токсична епидермална некролиза

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: Мускулни спазми

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: Глюкозурия, интерстериален нефрит, бъбречна дисфункция, бъбречна недостатъчност.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: Треска, замайване

Описание на избрани нежелани реакции

Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез: Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма налична специфична информация за лечението на предозиране на лосартан и хидрохлоротиазид. Лечението е симптоматично и поддържащо. Лечението с Лозап Н трябва да се прекрати и пациента да се наблюдава внимателно. Предполагаемите мерки включват навременно предизвикване на повръщане и коригиране на дехидратацията, електролитния дисбаланс, чернодробната кома и хипотонията чрез установените процедури.

Лосартан

Има ограничени данни по отношение предозиране на лосартан при хора. Най-вероятната проява на предозиране би била хипотония и брадикардия; брадикардията може да е в резултат на парасимпатиково (вагусно) стимулиране. При поява на симптоматична хипотония, трябва да се започне съответното лечение. Нито лосартан, нито активният метаболит могат да се отстранят с хемодиализа.

Хидрохлоротиазид



Най-честите наблюдавани признаци и симптоми са тези причинени от намаляване на електролитите (хипокалемия, хипохлоремия, хипонатремия) и дехидратация като резултат от прекомерна диуреза. Ако се приложи и дигиталис, хипокалемията може да предизвика сърдечни аритмии. Не е установена степента, до която хидрохлоротиазид се отстранява с хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Комбинация, съдържаща ангиотензин II рецепторен (тип AT1) антагонист и тиазиден диуретик, Антихипертензивни
АТС код: C09DA01

Лосартан-Хидрохлоротиазид

Лосартан и хидрохлоротиазид са показали, че имат адитивен ефект върху понижаване на кръвното налягане, като намаляват кръвното налягане в по-голяма степен, в сравнение с всеки от компонентите поотделно. Счита се, че този ефект е резултат от сполучливото действие на двата компонента. В допълнение, хидрохлоротиазид, в резултат на диуретичния си ефект, увеличава плазмената ренинова активност, повишава алдостероновата секреция, намалява серумния калий и повишава нивата на ангиотензин II. Прилагането на лосартан блокира всички физиологично - обусловени действия на ангиотензин II и чрез инхибирането на алдостерон, може да предизвика намаляване на свързаната с диуретика загуба на калий.

Лосартан е показал, че има временен и лек урикозуричен ефект. Хидрохлоротиазид може да причини умерено увеличение на пикочната киселина; комбинацията от лосартан и хидрохлоротиазид показва тенденции към отслабване на причинената от диуретика хиперурикемия.

Антихипертензивният ефект на лосартан/хидрохлоротиазид е устойчив за период от 24 часа. При клинични изпитвания, продължили най-малко една година, антихипертензивният ефект се запазил с продължаване на терапията. Независимо от съществения понижаване на кръвното налягане, приема на лосартан/хидрохлоротиазид не е оказал клинично значим ефект върху сърдечната честота. При клинични изпитвания, след 12-седмична терапия с лосартан 50 mg/хидрохлоротиазид 12,5 mg, измерваното в седнало положение диастолично кръвно налягане е било намалено средно с до 13,2 mmHg.

Лосартан/хидрохлоротиазид е ефективен при понижаване на кръвното налягане на мъже и жени, чернокожи и нечернокожи, по-млади (< 65 години) и по-възрастни (≥ 65 години) пациенти, както и за всички степени на хипертония.

Лосартан

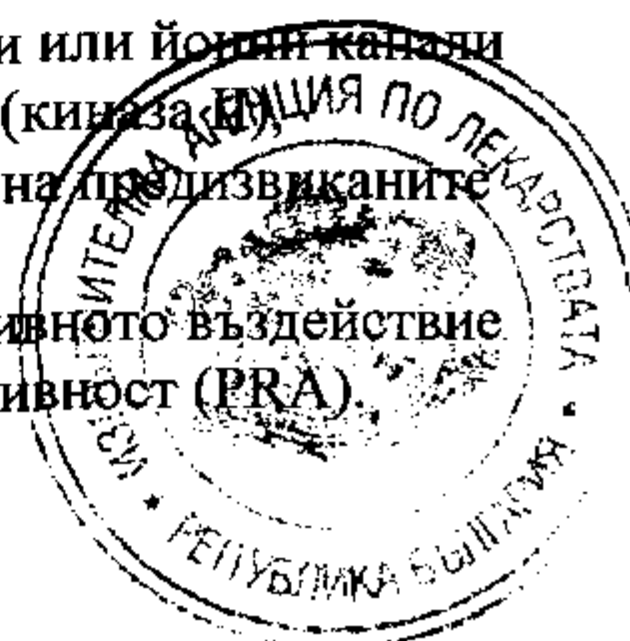
Лосартан е синтетичен перорален антагонист на ангиотензин II рецептора (тип AT1).

Ангиотензин II, мощен вазоконстриктор, е основен активен хормон на системата ренин/ангиотензин и е основен определящ фактор в патофизиологията на хипертонията.

Ангиотензин II се свързва с AT1 - рецептора, който се намира в много тъкани (напр. съдовата гладка мускулатура, надбъбречната жлеза, бъбреците и сърцето) и предизвиква важни биологични действия, включително вазоконстрикция и отделяне на алдостерон. Също така, ангиотензин II стимулира пролиферацията на клетките на гладката мускулатура. Лосартан селективно блокира AT1 рецептора. *In vitro* и *in vivo* лосартан и неговият физиологично активен карбоксилен метаболит (Е-3174) блокират всички действия на ангиотензин II, независимо от източника и пътя на синтеза.

Лосартан няма агонистичен ефект и не блокира други хормонални рецептори или йонни канали, важни в сърдечно-съдовата регулация. При това лосартан не инхибира АСЕ (киназа АII), ензимът, който разгражда брадикинините. Следователно, няма потенциране на предизвиканите от брадикинин нежелани ефекти.

По време на приложение на лосартан, премахването на ангиотензин II неговото въздействие върху рениновата секреция води до повишаване на плазмената ренинова активност (PRA).



Повишаването на PRA води до повишаване на ангиотензин II в плазмата. Въпреки тези повишения, антихипертензивният ефект и потискането на плазмените концентрации алдостерон се поддържат, показвайки ефективна блокада на ангиотензин II рецептора. След прекъсване на лосартан, PRA стойностите на ангиотензин II спадат в рамките на 3 дни до изходните стойности.

И лосартан и неговият основен активен метаболит имат много по-голям афинитет към AT1 – рецептора, отколкото към AT2-рецептора. Активният метаболит е 10- до 40- пъти по-активен от лосартан по сила на тази основа.

В проучване, проведено специално за да се оценят случаите на кашлица при пациенти, честотата на кашлицата наблюдавана при тези, лекувани с лосартан или хидрохлоротиазид е подобна, и значително по-ниска отколкото при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори. В допълнение, при обобщен анализ на 16 двойно-слепи изследвания, проведени с 4131 пациенти, случаите на спонтанно докладвана кашлица при пациентите, лекувани с лосартан, е подобна (3,1%) както при тези третирани с плацебо (2,6%) или хидрохлоротиазид (4,1%), докато случаите при АСЕ-инхибиторите са 8,8%.

При хипертоници без диабет с протеинурия, приложението на лосартан калий значително намалява протеинурията, частичната екскреция на албумин и IgG. Лосартан запазва скоростта на гломерулна филтарция и намалява филтрираната фракция. Като цяло, лосартан води до намаляване на пикочната киселина в серума (обикновено < 0,4 mg/dl), което е постоянно при хронично лечение.

Лосартан няма ефект върху автономните рефлексии и няма продължителен ефект върху плазмения норепинефрин.

При пациенти с лявокамерна недостатъчност, дози от 25 mg и 50 mg лосартан водят до позитивни хемодинамични и неврохормонални ефекти, характеризиращи се с повишаване на сърдечния индекс и намаляване на вклиненото белодробно капилярно налягане, системната съдова резистентност, средното системно артериално налягане и сърдечната честота, и съответно намаление на циркулиращите нива на алдостерон и норепинефрин. Появата на хипотония при тези пациенти със сърдечна недостатъчност е дозо-зависима.

Хипертонични изпитвания

При клинични изпитвания върху пациенти с лека до средна есенциална хипертония прилагането на лосартан един път дневно е предизвикало статистически значимо понижение на систоличното и диастоличното кръвно налягане. Измерванията на кръвното налягане 24 часа след дозиране, отнесено към 5-6 часа след дозата, показва относително плавна редукция на кръвното налягане за период от 24 часа; естествените дневни ритми се запазват. Понижаването на кръвното налягане към края на интервала между дозите е била приблизително 70-80 % от ефекта, наблюдаван 5-6 часа след прилагане на дозата.

Спирането на лосартан при хипертоници пациенти не е довело до рязко възстановяване на кръвното налягане (рибаунд). Независимо от значителното намаляване на кръвното налягане, прилагането на лосартан не е оказало клинично значим ефект върху сърдечната честота.

Лосартан е еднакво ефективен за мъже и жени, за по-млади (под 65 години) и по-стари хипертоници.

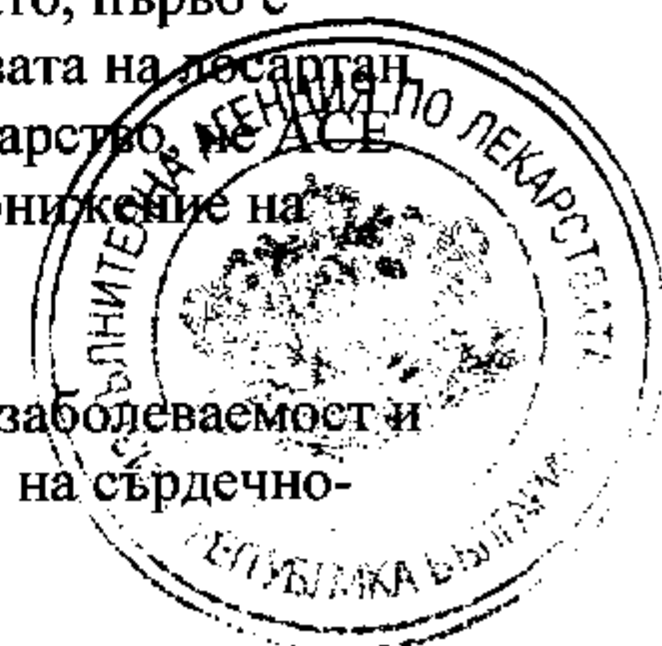
Изпитване LIFE

Изпитването Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) е било рандомизирано, тройно-сляпо, активно контролирано проучване при 9193 хипертоници на възраст между 55 и 80 години с ЕКГ-документирана лявокамерна хипертрофия.

Пациентите се рандомизират да получават веднъж дневно лосартан 50 или веднъж дневно атенолол 50 mg. Ако желаното кръвно налягане (< 140/90 mmHg) не е достигнато, първо е прибавян хидрохлоротиазид (12,5 mg) и при нужда след това е увеличавана дозата на лосартан или атенолол на 100 mg веднъж дневно. Допълнително антихипертензивно лекарство, не АСЕ инхибитор, се добавя към двете групи, за да се постигне желаното сравнимо понижение на кръвното налягане между групите.

Средната продължителност на проследяване е 4,8 години.

Първичен краен показател за проучването е комбинацията от сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност, което се измерва чрез понижаване на общата честота на настъпване на сърдечно-



съдова смърт, инсулт и миокарден инфаркт. Кръвното налягане е значително намалено до сходни нива в двете групи. Лечението с лосартан води до понижаване на риска с 13,0 % ($p=0,021$, 95 % доверителен интервал 0,77-0,98) спрямо атенолол за пациенти, при които настъпва събитие, включено в първичния съставен краен показател. Това се обяснява най-вече с намаление честотата на инсулт. Лечението с лосартан намалява риска от инсулт с 25 % спрямо атенолол ($p=0,001$ 95 % доверителен интервал 0,63-0,89). Нивата на сърдечно-съдова смърт и миокарден инфаркт не се различават в лекуваните групи.

Двойна блокада на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (CPAA).

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

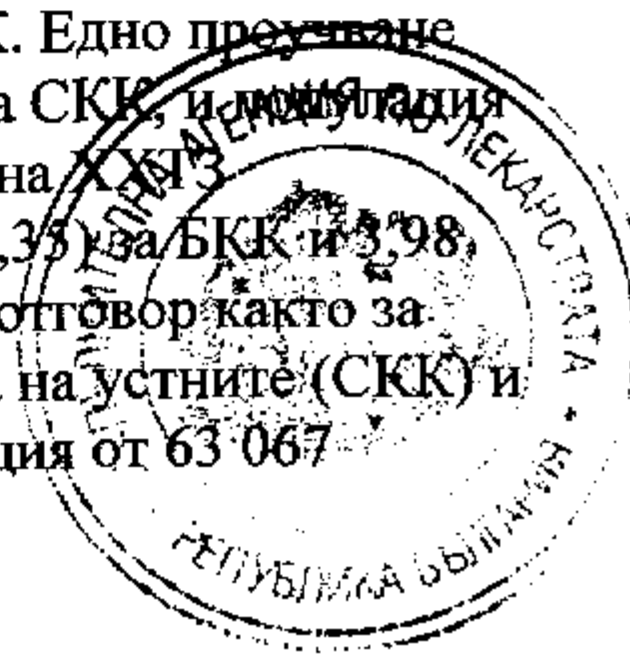
ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът на антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици не е напълно известен. Той въздейства върху дисталния ренален тубулен механизъм на електролитната реабсорбция като повишава директно екскрецията на натрий и хлор в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид намалява плазмения обем, повишава плазмената ренинова активност и повишава секрецията на алдостерон с последващо повишаване на калия в урината и загубата на бикарбонати и намаляване на серумния калий. Ренин-алдостероновата връзка се медира от ангиотензин II и затова едновременно приложение на ангиотензин II рецепторен антагонист показва тенденция към намаляване на загубата на калий, свързана с тиазидните диуретици.

След перорална доза диурезата започва до 2 часа, достига пиково ниво след около 4 часа и продължава около 6 до 12 часа, антихипертензивният ефект продължава до 24 часа.

Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулативно $\geq 50\,000$ mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случая на рак на устните е подбрана популация от 63 067



подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба (~ 25 000 mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза (~ 100 000 mg) (вж. също точка 4.4).

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Лосартан

След пероралното приложение лосартан се абсорбира добре, претърпява first-pass метаболизъм като формира първоначален активен карбоксилен метаболит и други неактивни метаболити. Системната бионаличност на таблетките лосартан е приблизително 33 %. Средната пикова концентрация на лосартан и активния му метаболит се достига, съответно, за 1 час и за 3-4 часа. Клинично значим ефект върху профила на плазмените концентрации на лосартан не се е получил при прилагане на стандартизирани храни.

Разпределение

Лосартан

Както лосартан, така и активният му метаболит са ≥ 99 % свързани с плазмените протеини, особено с албумините. Обемът на разпределение на лосартан е 34 литра. Изследвания върху плъхове показват, че лосартан трудно преминава кръвно-мозъчната бариера, ако въобще я преминава.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид преминава плацентарната, но не и кръвно-мозъчната бариера и се отделя в майчиното мляко.

Биотрансформация

Лосартан

Около 14 % от интравенозно или перорално- приложената доза лосартан се превръща в активен метаболит. След пероралното или интравенозното прилагане на ¹⁴C-маркер на лосартан калий, циркулиращата плазмена радиоактивност се дължи на лосартан и активния му метаболит. Минимално преобразуване на лосартан до активния му метаболит се наблюдава при един процент от изследваните пациенти.

Освен активния метаболит, се формират и неактивни метаболити, от които 2 се формират чрез хидроксилиране на бутиловата странична верига и един второстепенен метаболит - N-2 тетразол глюкоронид.

Елиминиране

Лосартан

Плазменият клирънс на лосартан и активния му метаболит е съответно около 600 mL/min и 50 mL/min. Бъбречният клирънс на лосартан и активния му метаболит е съответно около 74 mL/min и 26 mL/min. Когато лосартан се прилага орално, около 4% от дозата се отделя непроменена в урината, а 6 % от дозата се отделя като активен метаболит. Фармакокинетиката на лосартан и активния му метаболит са линейни при перорални дози лосартан калий до 200 mg.

След перорално приложение плазмените концентрации на лосартан и активния му метаболит намаляват полиекспоненциално, като крайният полуживот е съответно около 2 часа и 6-9 часа. Нито лосартан, нито активният му метаболит кумулират значително в плазмата по време на третиране с дози от 100 mg, един път дневно.

За елиминирането на лосартан допринасят както жлъчната, така и уринната екскреция. След перорална доза от ¹⁴C-маркиран лосартан при човека се открива около 35 % от радиоактивността в урината и 58 % в изпражненията.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид не се метаболизира, но се елиминира бързо чрез бъбреците. При наблюдаване на плазмените нива най-малко за 24 часа се забелязва, че плазменият полуживот



варира между 5,6 и 14,8 часа. Най-малко 61 % от пероралната доза се елиминира непроменена до 24 часа.

Характеристики на пациентите

Лосартан-хидрохлоротиазид

При по-възрастни хипертоници плазмените концентрации на лосартан и активния му метаболит, и абсорбцията на хидрохлоротиазид не се различават значително от тези при по-младите хипертоници.

Лосартан

След перорално приложение при пациенти с лека до средна алкохолна цироза на черния дроб, плазмените концентрации на лосартан и активния му метаболит са съответно, 5 пъти и 1,7 пъти по-високи от наблюдаваните при млади мъже - доброволци.

Нито лосартан, нито активният му метаболит могат да бъдат отстранени чрез хемодиализа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни от конвенционални проучвания - фармакологични, генотоксични и за карциногенен потенциал, не разкриват потенциални рискове при лечение на хора. Токсичният потенциал на комбинацията лосартан/хидрохлоротиазид се оценява в проучвания за хронична токсичност с продължителност до шест месеца при плъхове и кучета, след орално приложение, а наблюдаваните промени в тези проучвания с прилагане на комбинация са главно причинени от лосартановия компонент. Прилагането на комбинацията лосартан/хидрохлоротиазид предизвиква понижение на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и повишаване на урея-N в серума, понижаване на теглото на сърцето (без хистологично съответствие) и стомашно-чревни промени (лезии по лигавицата, язви, ерозии, кръвоизливи). Няма данни за тератогенност при плъхове или зайци третирани с комбинацията лосартан/хидрохлоротиазид. Токсичност за плода, изразяваща се в леко повишение на броя на ребрата в поколение F1 се наблюдава, когато женските се третират преди и по време на гестационния период. Както се наблюдава в проучвания само с лосартан, странични ефекти за плода и новородените, включително бъбречна токсичност и смърт на плода, се наблюдават, когато бременни плъхове се третират с комбинацията лосартан/хидрохлоротиазид в късния гестационен период и/или през лактационния период.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

микрокристална целулоза

манитол (E 421)

кроскармелоза натриева сол

повидон

магнезиев стеарат

хипромелоза 2910/5

макрогол 6000

талк

симетикон емулсия SE 4 (E 900) (полидиметилсилоксан, метилцелулоза, сорбинова киселина)

титанов диоксид (E 171)

хинолоново жълто алуминиев оцветител (E 172)

понсеау 4R алуминиев оцветител (E 124)

6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.



6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Блистер от PVC/PVDC/Al фолио, листовка за пациента, картонена кутия.

Съдържание на 1 опаковка: 10, 30 или 90 обвити таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални препоръки.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ZENTIVA k.s.,
U kabelovny 130,
Dolní Měcholupy,
102 37 Prague 10,
Чешка република

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20050580

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 08.12.2005 г.

Дата на последно подновяване: 05.04.2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА:

13.09.2023 г.

