

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20110299
Разрешение №	67901
BG/MA/MP	19-02-2025
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ко-Хипертоник 50 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Co-Hypertonic 50 mg/12,5 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg лосартан калий (*losartan potassium*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*) като активни вещества.

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа лактоза монохидрат (*lactose monohydrate*).

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Ко-Хипертоник са бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна.

Делителната черта служи за разделяне на таблетката, за да се улесни поглъщането, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ко-Хипертоник е показан за лечение на есенциална хипертония при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано с лосартан или хидрохлоротиазид самостоятелно.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Хипертония

Лосартан/хидрохлоротиазид не е предназначен за начална терапия, а само при пациенти, чието кръвно налягане не може да бъде контролирано чрез лосартан калий или хидрохлоротиазид поотделно.

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 лосартан/хидрохлоротиазид е една таблетка Ко-Хипертоник (лосартан 50 mg/ хидрохлоротиазид 12,5 mg) веднъж дневно. За пациенти, които не отговарят адекватно на Ко-Хипертоник, дозировката може да се повиши на две таблетки Ко-Хипертоник веднъж дневно. Максималната препоръчвана доза е две таблетки от 50 mg лосартан калий/12,5 mg хидрохлоротиазид.



веднъж дневно (или 100 mg лосартан калий/25 mg хидрохлоротиазид). Като цяло антихипертензивният ефект се достига в рамките на три до четири седмици от началото на лечението.

Употреба при пациенти с 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 и 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 ml/min) (вж. т. 4.3).

Употреба при пациенти с намален интраваскуларен обем

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

Употреба при пациенти с чернодробно увреждане

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

Употреба при пациенти в старческа възраст

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

Педиатрична популация

Няма опит от клинични изпитвания с деца и юноши (≤ 18 години). Ето защо лосартан калий/хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при деца и юноши.

Начин на приложение

Ко-Хипертоник може да се прилага с други антихипертензивни средства (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). Трябва да се приема с чаша вода. Може да се прилага със или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към лосартан, към вещества, производни на сулфонамидите (като хидрохлоротиазид) или към което и да е от помощните вещества, изброени в т. 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 (вж. точки 4.4 и 4.6);
- Тежки бъбречни нарушения (напр. креатининов клирънс < 30 ml/min);
- Анурия;
- Едновременно употреба на Ко-Хипертоник с лекарства, съдържащи алискирен е противопоказана, при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. т. 4.5 и т. 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лосартан

Ангиоедем

Пациенти с анамнеза за ангиоедем (подуване на лицето, устните, гърлото и/или езика) трябва да бъдат внимателно наблюдавани (вж. т. 4.8).

Интестинален ангиоедем



За интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни антагонисти (включително лосартан) (вж. точка 4.8). Тези пациенти имат коремна болка, гадене, повръщане и диария. Симптомите отшумяват след преустановяване на ангиотензин II рецепторните антагонисти. Ако се диагностицира интестинален ангиоедем, лечението с лосартан трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване³ на симптомите.

Хипотония и намаление на интраваскуларния обем

Може да се появи симптоматична хипотония, особено след първата доза, при пациенти, които имат намален обем и/или натрий в резултат на лечение с мощни диуретици, ограничена на сол диета, диария или повръщане. Такива състояния трябва да се коригират преди приложението на таблетките лосартан/хидрохлоротиазид (вж. т. 4.2 и 4.3).

Електролитен дисбаланс

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

Едновременното приложение на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, калий-съдържащи заместители на солта заедно с лосартан не се препоръчва (вж. т. 4.5).

Увреждане на чернодробната функция

На базата на фармакокинетични данни, които показват значително повишение на плазмените концентрации на лосартан при пациенти с цироза, лосартан/хидрохлоротиазид 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 лосартан/хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Увреждане на бъбречната функция

Съобщени са промени в бъбречната функция, включително и за бъбречна недостатъчност, като следствие от инхибицията на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (най-вече при пациенти, чиято бъбречна функция зависи от системата ренин-ангиотензин-алдостерон, като такива с тежка сърдечна недостатъчност или вече 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 може да са 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 медикаменти, действащи чрез потискане на системата ренин-ангиотензин. Поради това използването на таблетки лосартан/хидрохлоротиазид не се препоръчва.

Коронарно сърдечно заболяване и мозъчно-съдова болест

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



Сърдечна недостатъчност

При пациенти със сърдечна недостатъчност, със или без бъбречно увреждане, както и при други лекарства, действащи на системата ренин-ангиотензин, съществува 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, страдащи от аортна или митрална стеноза, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Расови 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 по-честите състояния на намален ренин в популацията на чернокожи с хипертония.

Бременност

Лечение с *AIIRAs* не трябва да се започва по време на бременност. Освен в случаите, когато терапията се счита за крайно необходима, пациентките планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. . Когато се диагностицира бременност, лечението с ангиотензин II-рецепторни антагонисти трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е уместно, трябва да се започне алтернативно лечение (вж. т. 4.3 и т.4.6).

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на ACE 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 ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. т. 4.5 и т. 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 и внимателно проследяване на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

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

Хидрохлоротиазид

Хипотония и водно-електролитен 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, хипомагнезиемия или хипокалиемия, които може да се появят при диария или повръщане. При такива пациенти трябва да се извършва периодично определяне на електролитите през подходящи интервали. Дилуционна хипонатриемия може да възникне при едематозни 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 инсулин (вж. 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 намаляване на серумния калций. Значителна хиперкалциемия може да бъде доказателство за скрит



хиперпаратиреоидизъм. Тиазидите трябва да се спрат преди провеждането на тестовете за паратиреоидната функция.

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

Тиазидната терапия може да предизвика хиперурикемия 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 може да причини интрахепатална холестаза и след това малки колебания във водния и електролитния баланс може да ускорят чернодробната кома. Лосартан/хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 5.2).

Немеланомен рак на кожата

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

Пациентите приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчват 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 лекарства 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 намаляване на зрителната острота или болка в очите, които обикновено настъпват няколко часа или седмици след приема на лекарството. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрението. Основното лечение е да се прекрати приема на лекарството възможно най-бързо. Ако вътреочното налягане не може да бъде контролирано, може да се наложи спешно медикаментозно или оперативно лечение. Рисковите фактори за поява на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин.

Други

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

Помощни вещества



Лосартан калий/хидрохлоротиазид съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактозен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство (вж. точка 6.1).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лосартан

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

Както и при други лекарства, които блокират ангиотензин II или неговите ефекти, едновременното приложение на лекарства, които задържат калий (напр. спиронолактон, триамтерен, амилорид), калиеви добавки или заместители на готварската сол, съдържащи калий, може да доведе до увеличаване на серумния калий. Едновременното приложение не се препоръчва.

Както при други лекарства, 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 (селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози и неселективни НСПВС), може да настъпи отслабване на антихипертензивния ефект.

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

При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция, 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. Тези ефекти обикновено са обратими.

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на ACE 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. т. 4.3, т. 4.4 и т. 5.1).

Други вещества, предизвикващи хипотония, като трициклически антидепресанти, антипсихотици, баклофен, амифостин: едновременното приложение с тези лекарства, които намаляват кръвното налягане, като основна нежелана лекарствена реакция могат да повишат риска от хипотония.

Хидрохлоротиазид

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

Алкохол, барбитурати, наркотици или антидепресанти
Може да настъпи потенциране на ортостатична хипотония.



Антидиабетни лекарства (перорални лекарства 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 възможно увреждане на бъбречната 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 съответно с до 85% и 43%.

Кортикостероиди, АСТН

Ускорено отделяне на електролитите, най-често хипокалиемия.

Катехоламини (напр. адреналин)

Възможно е намаляване на реакцията към пресорните амини, но не до степен, която да изисква изключване на тяхната едновременна употреба.

Скелетно-мускулни релаксанти, недеполяризиращи (напр. тубокурарин):

Възможно 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)

Може да се наложи корекция на дозировката на урикозурични лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивото на пикочната киселина. Може да е нужно повишаване на дозите на пробеницид или сулфинпиразон. Едновременното приложение с тиазид може 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



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

Дигиталисови гликозиди

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

Лекарствени продукти, повлиявани от смущения в серумния калий

При приложение на лосартан/хидрохлоротиазид с лекарствени продукти, повлиявани от изменения в стойностите на серумния калий (напр. дигиталисови гликозиди и противоаритмични средства) и със следните *torsades de pointes* (камерна тахикардия) – индуциращи лекарствени продукти (включително някои противоаритмични), 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, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол).
- Други (напр. бепридил, цисаприд, дифеманил, еритромицин i.v., халофантрин, мизоластин, пентамидин, терфенадин, 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 паратиреоидната жлеза (вж. т. 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 йодни продукти.

Пациентите трябва да бъдат рехидратирани преди приема.

Амфотерицин В (парентерален), кортикостероиди, АСТН, лаксативи или глициризин (вещество, което се съдържа в сладкия корен)

Хидрохлоротиазид може да засили електролитния дисбаланс, особено хипокалиемията.

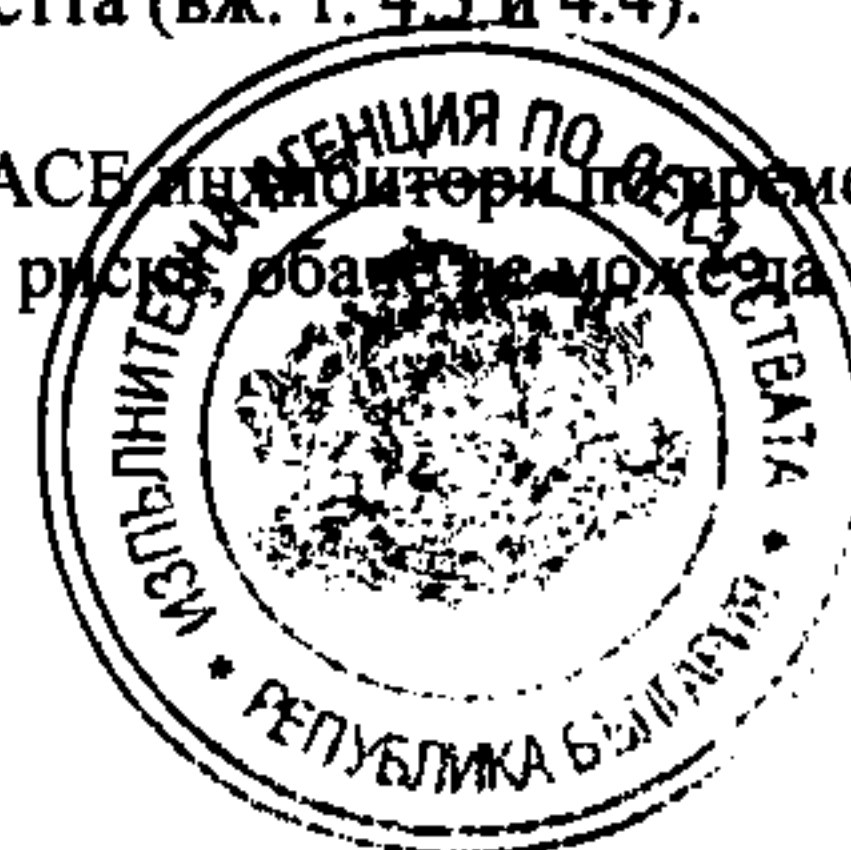
4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ангиотензин II-рецепторни антагонисти (AIIRAs)

Употребата на AIIRAs не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. т. 4.4). Употребата на AIIRAs е противопоказана по време на 2-рия и 3-тия триместър на бременността (вж. т. 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция с ACE инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни; но леко повишение на риска обаче не може да



се изключи. Макар че, няма контролирани епидемиологични данни за риска при ангиотензин II-рецепторни инхибитори (*AIIRAs*), подобни рискове биха могли да съществуват и при този клас лекарства. Освен в случаите, че терапията се счита за крайна необходима, планиращи бременност пациентки трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност за употреба по време на бременност.

Когато се диагностицира бременност, лечението с *AIIRAs* трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е необходимо, трябва да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията с *AIIRAs* през втория и третия триместър на бременността индуцира фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също т. 5.3).

Ако през втория триместър на бременността се проведе лечение с *AIIRAs*, се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа.

Новородени, чиито майки са приемали *AIIRAs*, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж. също т. 4.3 и т. 4.4).

Хидрохлоротиазид

Има ограничен опит с приложението на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията с животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Употребата му през втория и третия триместър на бременността, предвид фармакологичния механизъм на действие, може да компрометира фетоплацентарната перфузия и да причини фетални и неонатални ефекти като жълтеница, нарушен електролитен баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при гестационен оток, гестационна хипертония или прееклампсия, поради риск от намален плазмен обем и плацентарна хипоперфузия, без благоприятен ефект върху хода на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на есенциална хипертония при бременни, освен в редки случаи, когато не може да се приложи друго лечение.

Кърмене

Ангиотензин II-рецепторни антагонисти

Тъй като няма информация относно употребата лосартан/хидрохлоротиазид по време на кърмене, неговата употреба не се препоръчва. За предпочитане е да се използва алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене особено при кърмене на новородено или недоносено бебе.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид се екскретира в малки количества в кърмата.

Тиазидите, които във високи дози причиняват интензивна диуреза, могат да потиснат отделянето на кърма. Ето защо употребата на лосартан/хидрохлоротиазид по време на кърмене не се препоръчва.

Ако Ко-Хипертоник се използва по време на кърмене, трябва да се използва възможно най-ниската доза.

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-органичен клас и честота, съгласно следната класификация:

Много чести: $\geq 1/10$

Чести: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Нечести: $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$

Редки: $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$

Много редки: $< 1/10\,000$

С неизвестна честота: не може да се определи по наличните данни

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

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 1 % или повече от пациентите, лекувани с лосартан и хидрохлоротиазид.

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

Системно-органичен клас	Нежелана реакция	Честота
Хепато-билиарни нарушения	Хепатит	редки
Изследвания	Хиперкалиемия, повишаване на ALT	редки

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

Лосартан

Системно-органичен клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на кръвоносната и лимфна системи	Анемия, пурпура на Henoch-Schönlein, екхимоза, хемолиза	нечести
	тромбоцитопения	с неизвестна честота
Сърдечни нарушения	Хипотензия, ортостатична хипотензия, стерналгия, стенокардия, AV блок II степен, цереброваскуларно събитие, инфаркт на миокарда, палпитация, аритмии (предсърдно трептене, синусова брадикардия, тахикардия, камерна тахикардия, камерно мъждене)	нечести
Нарушения на ухото и лабиринта	Вертиго, шум в ушите	нечести
Нарушения на окото	Замъглено зрение,	нечести



	парене/смъдене в окото, конюнктивит, понижена зрителна острота	
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка, гадене, диария, диспепсия	чести
	Запек, зъбна болка, сухота в устата, газове в корема, гастрит, повръщане, запек	нечести
	Интестинален ангиоедем	редки
	Панкреатит	С неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения, умора, болка в гърдите	чести
	Оток на лицето, оток, треска	нечести
	Грипо-подобни симптоми, обща отпадналост	С неизвестна честота
Хепато-билиарни смущения	Аномалии в чернодробната функция	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност, анафилактични реакции, ангиоедем, включително подуване на ларинкса и езика, предизвикващо обструкция на дихателните пътища, и/или подуване на лицето, устните, фаринкса и/или езика; при някои от тези пациенти ангиоедем е бил докладван в миналото във връзка с приложение на други лекарства, включително ACE-инхибитори, уртикария	редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия, подагра	нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулен спазъм, болки в гърба, болка в крака, миалгия	чести
	Болка в ръката, подуване на ставата, болка в коляното, костно-мускулна болка, болка в рамото, схващане, артралгия, артрит, коксалгия, фибромиалгия, мускулна слабост	нечести
	Рабдомиолиза	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Главоболие, замаяване	чести
	Нервност, парестезия, периферна невропатия, тремор, мигрена, синкоп	нечести
Психични нарушения	Безсъние	чести
	Тревожност, паническо разстройство, объркване, депресия, патологични сънища, нарушения на съня, сънливост, увредена памет	нечести



Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречно увреждане, бъбречна недостатъчност	чести
	Никтурия, често уриниране, инфекция на пикочните пътища	нечести
Нарушения на възпроизводителна система и гърда	Понижено либидо, еректилна дисфункция/импотентност	нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица, инфекция на горните дихателни пътища, запушване на носа, синусит, нарушения в синусите	чести
	Фарингеален дискомфорт, фарингит, ларингит, диспнея, бронхит, епистаксис, ринит, респираторна конгестия	нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia, дерматит, суха кожа, еритема, зачервяване, фоточувствителност, сърбеж, обрив, уртикария, изпотяване	нечести
Съдови нарушения	Васкулит	нечести
	Дозо-зависими ортостатични ефекти	с неизвестна честота
Изследвания	Хиперкалиемия, леко понижени хематокрит и хемоглобин, хипогликемия	чести
	Леко повишение в серумните нива на урея и креатинин	нечести
	Повишаване на чернодробните ензими и билирубин	Много редки
	Хипонатриемия	С неизвестна честота

Хидрохлоротиазид

Системно-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Неоплазми-доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)	с неизвестна честота
Нарушения на кръвоносната и лимфна системи	Агранулоцитоза, апластична анемия, хемолитична анемия, левкопения, пурпура, тромбоцитопения	нечести
Нарушения на имунната система	Анафилактична реакция	редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорекция, хипергликемия, хиперурикемия, хипокалиемия, хипонатриемия	нечести
Психични нарушения	Безсъние	нечести
Нарушения на нервната система	Цефалгия	чести
Нарушения на окото	Преходно замъглено зрение, ксантопсия	нечести
	Хороидален излив	с неизвестна честота



Съдови нарушения	Некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит)	нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Респираторен дистрес, включително пневмонит и белодробен оток	нечести
Стомашно-чревни нарушения	Сиалoadенит, спазми, стомашно дразнене, гадене, повръщане, диария, запек	нечести
Хепато-билиарни смущения	Иктер (интрахепатална холестаза), панкреатит	нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Фоточувствителност, уртикария, токсична епидермална некролиза	нечести
	Кожен лупус еритематодес	с неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелтната система и съединителната тъкан	Мускулни спазми	нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Глюкозурия, интерстициален нефрит, бъбречна дисфункция, бъбречна недостатъчност	нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Треска, замайване	нечести

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).

За случаи на хороидален излив с дефект на зрителното поле се съобщава след употреба на тиазиди и тиазид-подобни диуретици.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелан лекарствени 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 национална система за съобщаване на Изпълнителната агенция по лекарствата.

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/хидрохлоротиазид. Лечението е симптоматично и поддържащо. Лечението с лосартан/хидрохлоротиазид трябва да се прекрати и пациентът 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 хипотензия и брадикардия; брадикардията може да е резултат на парасимпатиково (вагусово) стимулиране. Ако се развие симптоматична хипотония, трябва да се започне поддържащо 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 (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратация като резултат от прекомерна диуреза. Ако се приложи и дигиталис, хипокалиемията 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 антагонист и тиазиден диуретик. АТС код: C09DA01

Лосартан-хидрохлоротиазид

Компонентите на Ко-Хипертоник имат адитивен ефект върху редуцията на кръвното налягане, като го намаляват в по-голяма степен в сравнение с всеки от компонентите поотделно. Счита се, че този ефект е резултат от сполучливо 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.

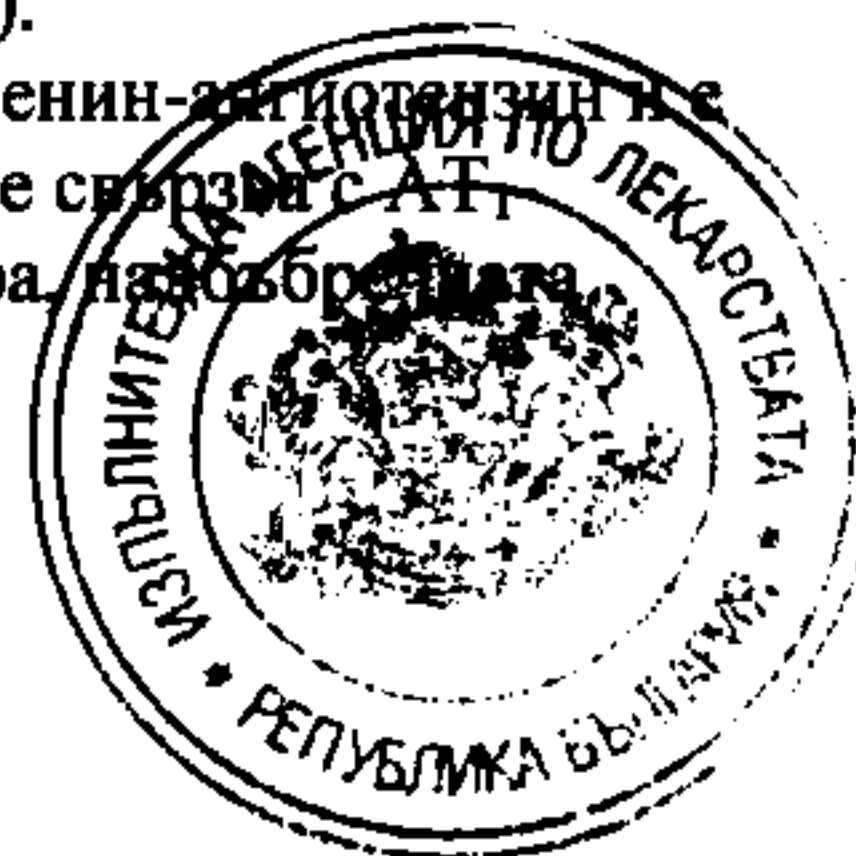
Антихипертензивният ефект на лосартан/хидрохлоротиазид продължава за период от 24 часа. При клинични изпитвания, продължили най-малко една година, антихипертензивният ефект се е запазил с продължаване на терапията. Независимо от същественото понижаване на кръвното налягане, лосартан/хидрохлоротиазид 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 (над 65 години) пациенти, както и за всички степени на хипертония.

Лосартан

Лосартан е синтетичен перорален антагонист на ангиотензин II-рецептор (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. васкуларната 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 AT_1 -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 II), ензимът, който разгражда брадикинините. Следователно няма потенциране на предизвиканите от брадикинин нежелани ефекти.

По време на приложение на лосартан, премахването на ангиотензин II-негативното 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 на 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 AT_1 -рецептора, отколкото към AT_2 -рецептора. Активният метаболит е 10 до 40 пъти по-активен от лосартан по сила на тази основа.

В едно проучване, специално предназначено за оценка на честотата на кашлица при пациенти, лекувани с лосартан, в сравнение с пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, честотата на кашлицата, отчетена от пациентите, лекувани с лосартан или хидрохлоротиазид, е подобна и е значително по-малко, отколкото при пациентите, лекувани с АСЕ инхибитори. В допълнение, по-цялостен анализ на 16 двойно-слепи клинични изследвания, при 4131 пациенти, честотата на спонтанни съобщения за кашлица при пациенти, лекувани с лосартан е подобна (3,1 %), с тази на пациентите, лекувани плацебо (2,6 %) или хидрохлоротиазид (4,1 %), докато честотата с 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 филтрация и намалява филтрираната фракция. Като цяло, лосартан води до намаляване на пикочната киселина в серума (обикновено $< 0,4 \text{ mg/dl}$), което е постоянно при хронично лечение.

Лосартан няма ефект върху автономните рефлексни 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, характеризирани се с повишаване на сърдечния индекс и намаляване на белодробното 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 дозозависима.

Хипертонични изпитвания

При контролирани 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. Редукцията на кръвното налягане към края на дозовия интервал е била приблизително 70-80 % от ефекта, наблюдаван 5-6 часа след прилагане на дозата.



Спирането на лосартан при хипертонични пациенти не е водело 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 хипертония. Пациентите се рандомизират да получават веднъж дневно лосартан 50 mg или веднъж дневно атенолол 50 mg. Ако желаното кръвно налягане ($< 140/90$ mmHg) не е било достигнато, първо е добавян хидрохлоротиазид (12,5 mg) и при нужда след това е увеличавана дозата на лосартан или атенолол на 100 mg веднъж дневно. При нужда са добавяни към двете групи и други антихипертензивни средства с изключение на ACE инхибитори, ангиотензин II-антагонисти или бета-блокери, за да се достигне прицелното кръвно налягане.

Средната продължителност на проследяване е 4,8 години.

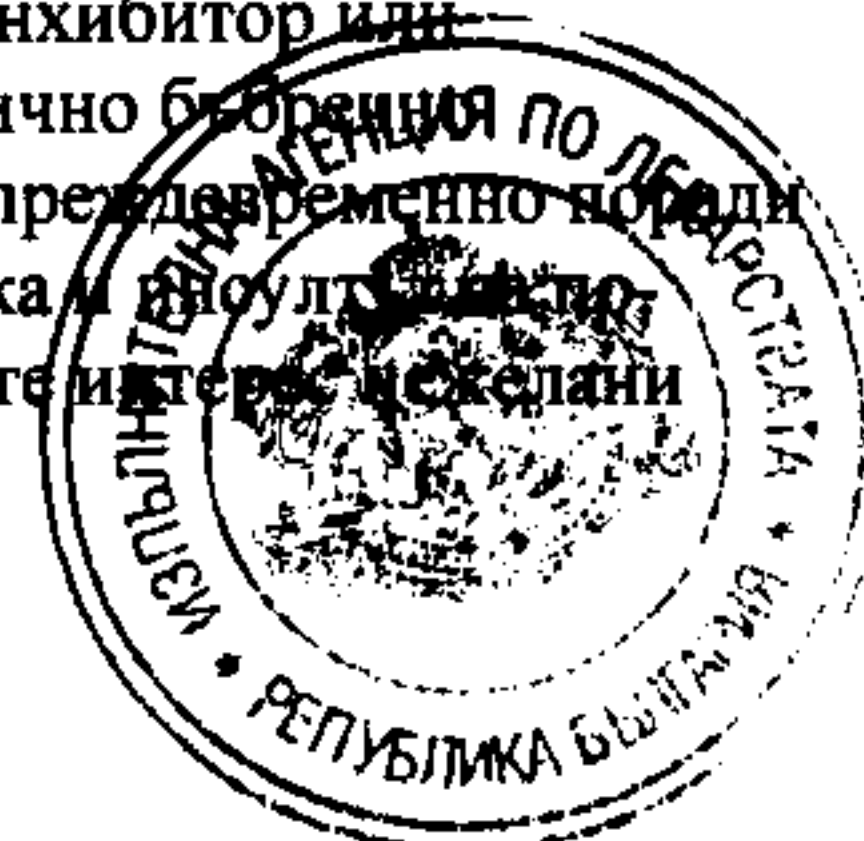
Първичен краен показател за проучването е бил съставен от кардиоваскуларната заболяемост и смъртност, което се измерва чрез понижаване на общата честота на настъпване на сърдечно-съдова смърт, инсулт и миокарден инфаркт. Кръвното налягане е значително намалено до сходни нива в двете групи. Лечението 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.

Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS)

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 инсулт са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес резултати



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. Тиазидите действат върху реналния 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 6-12 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 на съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулятивно $\geq 50\,000$ 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 между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случая на рак на устните с 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 ($\sim 25\,000$ mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза ($\sim 100\,000$ mg) (вж. също точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Лосартан

След пероралното приложение лосартан се абсорбира добре и претърпява първичен 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 ^{14}C -маркер на лосартан калий, циркулиращата плазмена радиоактивност се дължи на лосартан и активния му метаболит. Минимално конвертиране на лосартан до активния му метаболит се наблюдава при един процент от изследваните пациенти.

Освен активния метаболит се формират и неактивни метаболити, от които два се формират чрез хидроксилване 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 респективно. Бъбречният клирънс на лосартан и активния му метаболит е съответно около 74 mL/min и 26 mL/min. Когато лосартан се прилага перорално, 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 ^{14}C -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

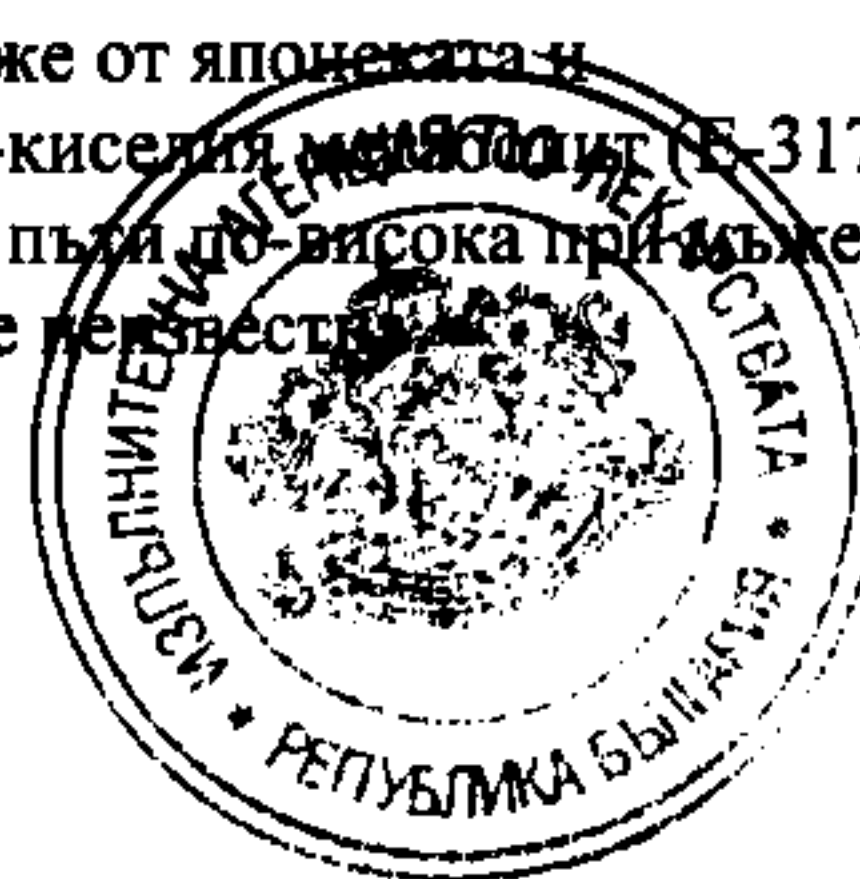
Лосартан-Хидрохлоротиазид

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.

Фармакокинетични проучвания показват, че AUC на лосартан при здрави мъже от японската и неапонската популация не се различават. Въпреки това AUC на карбоксилно-киселия метаболит (Е-3174) показва различия между двете групи, като експозицията е приблизително 1,5 пъти по-висока при мъжете японци в сравнение с не-японците. Клиничната значимост на тези резултати е неизвестна.



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 и/или през лактационния период.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Всяка филмирана таблетка съдържа следните помощни вещества:

Таблетно ядро

Микрокристална целулоза (E460)

Лактоза монохидрат

Прежелатинизирано царевично нишесте

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Магнезиев стеарат (E572)

Филмово покритие

Хидроксипропил целулоза (E463)

Хипромелоза (E464)

Титаниев диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30° С. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката



30 таблетки в блистери от PVC/PE/PVDC/Alu фолио и листовка за пациента в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД
гр. София 1172, бул. “Г. М. Димитров” № 1, България
тел: +359 2 962 54 54
факс: +359 2 960 37 03
e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. номер: 20110299

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

Дата на първо разрешаване за употреба: 04.05.2011
Дата на последно подновяване: 07.03.2016

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари, 2025

