

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

LOZAP[®] H

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 16091/15.03.07	
711/13.02.07	<i>Мелниш</i>

1. Търговско име на лекарствения продукт

LOZAP[®] H

2. Количествен и качествен състав

Лекарствени вещества: Losartan potassium 50 mg и hydrochlorothiazide 12,5 mg във всяка обвита таблетка.

3. Лекарствена форма

Обвити таблетки

Външен вид: овални, жълти таблетки с делителна черта от двете страни.

4. Клинични данни

4.1. Показания

LOZAP H е предназначен за лечение на хипертония при пациенти, за които комбинираната терапия е подходяща. Лекарственият продукт е предназначен за лечение на възрастни пациенти.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Началната и поддържащата доза LOZAP H (losartan 50 mg/ hydrochlorothiazide 12,5 mg) обикновено е 1 таблетка дневно. Пациенти, при които отговорът не е задоволителен, дневната доза може да бъде увеличена до две таблетки LOZAP H, един път на ден. Максималната доза е две таблетки, един път дневно. Най-висок антихипертензивен ефект се достига в течение на три седмици от началото на лечението.

При пациенти, с намален интраваскуларен/вътресъдов обем (напр. такива, които са лекувани с високи дози диуретици) лечение с LOZAP H не се провежда.

LOZAP H не се препоръчва при пациенти със с тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min), или такива със заболявания на черния дроб.

При пациенти в напреднала възраст не е необходимо приспособяване на началната доза.

LOZAP H може да бъде прилаган заедно с други антихипертензивни средства.

LOZAP H може да се приема по време или след хранене.

Употреба при деца: Ефикасността и безопасността на лекарствения продукт при деца все още не е установена.

4.3. Противопоказания

Прилагането на лекарствения продукт LOZAP H е противопоказано при:



- Пациенти, свръхчувствителни към някое от лекарствените или помощните вещества;
- Пациенти с анурия;
- Пациенти, свръхчувствителни към други лекарствени продукти, производни на сулфонамиди;
- Бременни жени и кърмещи майки.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба *Losartan – Hydrochlorothiazide*

Свръхчувствителност: ангиоедема (виж раздел 4.8)

Функционални увреждания на черния дроб и бъбреците

LOZAP H не се препоръчва при пациенти с увредена функция на черния дроб или с тежки заболявания на бъбреците (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min) (виж Дозировка и начин на употреба)

Losartan

Функционално увреждане на бъбреците

Като следствие от инхибирането на ренин-ангиотензиновата система, при чувствителни пациенти могат да се наблюдават изменения в бъбречните функции, включително бъбречна недостатъчност. Тези изменения могат да бъдат обратими след спиране на лечението.

Други лекарствени продукти, влияещи върху ренин-ангиотензиновата система, могат да повишат серумните нива на уреята и на креатинина при пациенти с билатерална стеноза на бъбречната артерия или стеноза на бъбречната артерия на единия бъбрек. Подобни данни са публикувани за losartan; тези промени на бъбречната функция могат да бъдат обратими след прекратяване на лечението.

При пациенти, чиято бъбречна функция може да зависи от действието на ренин-ангиотензин-алдостерон системата (т.е. пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност), лечението с ангиотензин преобразуващи ензимни инхибитори се свързва с олигурия и/или прогресивна азотемия и (рядко) с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт. Подобни изходи са регистрирани при losartan.

Hydrochlorothiazide

Хипотензия и водно-електролитен дисбаланс

Както при всяка антихипертензивна терапия, при някои пациенти може да се появи симптоматична хипотензия. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за клинични симптоми на водно-електролитен дисбаланс, например хиповолемия, хипонатриемия, хипохлоремична алкалоза, хипомагнезиемия или хипокалиемия, които могат да се развият успоредно с диария и повръщане. Подобно, както при пациентите лекувани с диуретици, серумните нива на електролитите трябва да се контролират редовно през съответните интервали от време.

Метаболитни и ендокринни ефекти

Лечението с тиазиди може да намали глюкозния толеранс, поради което е необходимо да се приспособи дозата за антидиабетичните средства, включително инсулин (виж Лекарствени взаимодействия).



Тиазидите могат да намалят отделянето на калций в урината, предизвиквайки по този начин умерено и преходно повишаване на неговите серумни нива. Значителната хиперкалцемия може да бъде знак за латентен хиперпаратироидизъм. Преди провеждане на функционални тестове на паратироидните жлези тиазидите трябва да бъдат спрени.

Повишаването на нивата на холестерола и триглицеридите могат да бъдат свързани с терапията, използваща тиазидни диуретици.

При някои пациенти лечението с тиазиди може внезапно да предизвика увеличаване на пикочната киселина в кръвта/хиперурикемия и/или подагра. Тъй като урикемията би могла да се намали с losartan, в комбинация с hydrochlorthiazide, хиперурикемията, предизвикана от диуретика, се редуцира.

Други

При пациенти, лекувани с тиазиди, реакция на свръхчувствителност може да се наблюдава независимо от това дали в анамнезата им има или не алергични реакции или бронхиална астма. След употреба на тиазиди е наблюдавано влошаване или активиране на системен lupus erythematoses.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Losartan

При клинични фармакокинетични изследвания не са установени клинично значими лекарствени взаимодействия с hydrochlorthiazide, дигоксин, варфарин, циметидин, фенобарбитал (виж параграфите по-долу *Hydrochlorothiazide*, Алкохол, Барбитурати или Общи анестетици), кетоконазол и еритромицин. Рифампицин и флуконазол понижават нивата на активните метаболити. Клиничните последици от тези лекарствени взаимодействия не са изучени. Подобно на други продукти, блокиращи ангиотензин II или неговите ефекти, едновременно прилагане на калий съхраняващи диуретици (например спиронолактон, триамтерен, амилорид), калиеви добавки или съдържащи калий заместители на сол, предизвиква повишаване на серумната концентрация на калий.

Подобно на другите антихипертензивни средства, антихипертензивният ефект на losartan може да бъде редуциран от индометацин - нестероидно противовъзпалително средство.

Hydrochlorothiazide

Следните лекарствени продукти могат взаимно да потенцират действието си, ако се прилагат едновременно с тиазидни диуретици:

- Алкохол, барбитурати или общи анестетици – ортостатичната хипотензия може да стане по-значима;
- Антидиабетични лекарствени продукти (орални и инсулин) – може да е необходимо да се адаптира дозата за антидиабетичните продукти;
- Други антихипертензивни средства – допълване/наслагване на ефекта;
- Смоли на холестирамин и колестипол – в присъствие на анионообменни смоли абсорбцията на hydrochlorothiazide е отслабена. Единична доза холестирамин или



колестипол може да свърже hydrochlorothiazide и резултатите са 85 съответно 43 процента намаление на неговата абсорбция от гастроинтестиналния тракт;

- Кортикостероиди, АСТН – усилва електролитното изчерпване, по-специално хипокалемия;

- Pressor amines (напр. адреналин) –отговорът на pressor amines може да бъде намален, но не до степен, която да изисква прекратяване на тяхната употреба;

- Мускулни релаксанти, недеполяризиращи (напр. тубокурарин) – възможно повишаване на чувствителността към мускулните релаксанти;

- Литий – диуретиците намаляват бъбречния клирънс на литий и водят до висок риск от литиева интоксикация. Едновременното прилагане не се препоръчва;

- Нестероидни противовъзпалителни средства – приложението на нестероидни противовъзпалителни средства при някои пациенти може да намали диуретичното, натриуретичното и антихипертензивното действие на диуретиците.

- Калциеви соли – тиазидните диуретици могат да увеличат нивата на калций в кръвта поради намалена екскреция. Ако е необходимо прилагането на калциеви добавки, нивата на калций в кръвта трябва да се наблюдават и дозите калций съответно да се регулират.

Влияние при лабораторни тестове

Като резултат от влиянието върху калциевия метаболизъм тиазидите могат да повлияят функционалните тестове на паратироидните тела. (виж Специални противопоказания).

4.6. Бременност и кърмене

Употреба при бременност

Ако лекарствени продукти, влияещи директно върху ренин-ангиотензиновата система, се използват във втори и трети триместър от бременността, са възможни увреждания и дори смърт на развиващия се ембрион. Лечението с LOZAP Н трябва да бъде спряно възможно най-бързо след установяване на бременността.

Въпреки, че няма опит с прилагане на LOZAP Н при бременни жени, изследванията с potassium losartan върху животни, показват ембрионални и неонатални увреждания и смърт като механизъм на действие се обяснява посредством фармакологичния ефект върху ренин-ангиотензиновата система. Бъбречна перфузия на плода, зависеща от развитието на ренин-ангиотензиновата система, е наблюдавана при хора във втори триместър. Прилагането на LOZAP Н през втория или третия триместър на бременността увеличава риска от увреждания на плода.

Тиазидите преминават през плацентната бариера и се откриват в пъпната кръв. При иначе здрави бременни жени рутинно прилагане на диуретична терапия не се препоръчва, то излага майката и ембриона на риск, включително ембрионална и неонатална жълтеница, тромбоцитопения и други потенциални нежелани ефекти, които могат да се проявят в по-късна възраст. Диуретиците не потискат развитието на токсикоза при бременност и няма убедително доказателство, че те са ефективни при нейното лечение.



Употреба по време на кърмене

Не е известно дали losartan се екскретира или не в млякото на кърмещи майки. В млякото на женски плъхове са открити значими нива на losartan и неговия активен метаболит. Тиазидите не преминават в млякото на кърмещите майки. Поради възможността от потенциални нежелани ефекти върху кърмачето, трябва да бъде преустановено или кърменето или употребата на този лекарствен продукт.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Лекарственият продукт може да повлияе неблагоприятно дейностите, изискващи повишено внимание, координация на движенията или бързи реакции (напр. управление на моторни превозни средства, работа с машини, работа на високи места и др.).

4.8. Нежелани лекарствени реакции

В клиничните изследвания, проведени с potassium losartan и hydrochlorothiazide, не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции, които да се отдадат на тази комбинация от лекарствени вещества. Нежеланите лекарствени реакции са ограничени до тези, които вече са известни и са свързани с potassium losartan и/или hydrochlorothiazide. Наблюдаваната обичайна честота на разпространение на нежелани лекарствени реакции при тази комбинация е съпоставима с тази при плацебо. Процентът на прекъснато лечение също е съпоставим с този при плацебо. В повечето случаи нежеланите лекарствени реакции са умерени и преходни и не изискват прекъсване на лечението.

Контролирани клинични изследвания на есенциална хипертония показват, че виенето на свят е единствената нежелана лекарствена реакция, свързана с продукта, която е наблюдавана по често, отколкото при плацебо и е докладвана при повече от един процент от пациентите, лекувани с potassium losartan + hydrochlorothiazide.

Контролирани клинични изследвания на хипертензивни пациенти с хипертрофия на левия вентрикул показват, че най-често срещаните странични ефекти са виене на свят, астения и вертиго.

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани след пускането на продукта на пазара:

Нарушения на имунната система: Анафилактична реакция, ангиоедем, включително оток на ларинкса и глотиса, водещ до обструкция на дихателните пътища, и/или подуване на лицето, устните, фаринкса и/или езика, са описани нечесто при пациенти, лекувани с losartan; ангиоедем е описан при пациенти, които са лекувани преди това с други продукти, включително ACE инхибитори. Васкулит, включително Henoch-Schoenlein purpura са описани рядко.

Хепато-билиарни нарушения: Рядко е наблюдаван хепатит при пациенти лекувани с losartan.

Гастроинтестинални реакции: като изключение е описан хепатит при пациенти, лекувани с losartan. Диария.



Респираторни проблеми: кашлица по време на лечението с losartan.

Увреждания на кожата и подкожните тъкани: Уртикария

Изменения в лабораторните тестове

При контролни клинични изследвания, клинично значимите промени в стандартните лабораторни параметри рядко се свързват с прилагането на potassium losartan и hydrochlorothiazide. Хиперкалиемия (калий в серума в количество от 5,5 mmol/l) се появява при 0,7% от пациентите, но не е необходимо да се прекъсва приема на този продукт поради хиперкалиемия. Рядко е наблюдавано повишаване на ALT и то обикновено отшумява след прекъсване на лечението.

Други наблюдавани нежелани лекарствени реакции, които се свързват със самостоятелната употреба на лекарствените вещества и могат да се появят също при лечение с LOZAP H са:

Losartan

При контролирани двойно-слепи клинични изследвания следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при повече от един процент от пациентите, страдащи от есенциална хипертония, и причинно-следствена връзка с лекарствения продукт не е доказана (класифицирането е според системно-органната класификация на MedDRA).

	Potassium losartan + Hydrochlorothiazide (n=2085) – честота (%)	Placebo (n=535) – честота (%)
<i>Тялото като цяло</i>		
Астения/ Умора	3.8	3.9
Болки в гърдите	1.1	2.6
Отоци	1.7	1.9
<i>Сърдечносъдова система</i>		
Палпитация	1.0	0.4
Тахикардия	1.0	1.7
<i>Храносмилателна система</i>		
Диария	1.9	1.9
Диспепсия	1.1	1.5
Гадене	1.8	2.8
Абдоминални болки	1.7	1.7
<i>Скелетни мускули</i>		
Болки в гърба/кръста	1.6	1.1
Мускулни крампи	1.0	1.1
<i>Нервна система/Психично състояние</i>		
Вертиго	4.1	2.4
Главоболие	14.1	17.2
Безсъние	1.1	0.7
<i>Дихателна система</i>		
Кашлица	3.1	
Хиперемия на носната лигавица	1.3	



Фарингити	1.5	2.6
Заболявания на латералните назални кухини	1.0	1.3
Инфекции на дихателните пътища	6.5	5.6

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани след появата на медикамента на пазара (честотата на появяването им не може да се оцени прецизно):

Losartan

Хепато-билиарни нарушения: увреждане функцията на черния дроб

Нарушения на кръвта и лимфната система: анемия

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан: миалгия

Нарушения на нервната система: мигрена

Нарушения на кожата и подкожните тъкани: обрив, пруритус

Съдови нарушения: дозозависими ортостатични ефекти.

Hydrochlorothiazide

Инфекции и инфестации: сиаладенит

Нарушения на кръвта и лимфната система: леукопения, агранулоцитоза, тромбоцитопения, апластична анемия, хемолитична анемия, пурпура.

Нарушения на метаболизма и храненето: анорексия, глюкозурия, хипергликемия, хиперурикемия, електролитен дисбаланс (включително хипокалиемия, хипонатриемия).

Психични нарушения: безпокойство, безсъние.

Нарушения на нервната система: парастезия, главоболие.

Нарушения на очите: преходно замъглено виждане, ксантопсия.

Нарушения на ухото и лабиринта: вертиго

Съдови нарушения: некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит).

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: респираторен дистрес (включително пневмония и белодробен едем).

Стомашно-чревни нарушения: стомашно дразнене, диария, констипация, панкреатит, гадене, повръщане, спазми.

Хепато-билиарни нарушения: жълтеница (интрахепатална холестатична жълтеница),

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: фоточувствителност, токсична епидермална некролиза.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан: мускулни крампи.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища: бъбречна дисфункция, интерстициален нефрит, бъбречна недостатъчност.

Общи нарушения: треска, слабост.

4.9. Предозиране

Няма специална процедура за лечение при предозиране на LOZAP H. Лечението е симптоматично и поддържащо. Прилагането на LOZAP H трябва да бъде прекъснато и пациентът да бъде под непрекъснато наблюдение. Възможните терапевтични мерки



включват предизвикване на повръщане, ако рано е установена превишената доза и тя все още не е усвоена, при дехидратация и електролитен дисбаланс, хепатална кома и хипотензия се прилагат рутинни методи.

Losartan

Данните за предозиране при хора са ограничени. Най-вероятните прояви на предозиране включват хипотония и тахикардия, също така брадикардия може да се появи поради парасимпатикова (вагусова) стимулация. Ако се появи симптоматична хипотензия, трябва да се назначи допълнително лечение.

Нито losartan, нито неговия активен метаболит могат да бъдат елиминирани чрез хемодиализа.

Hydrochlorothiazide

Най-честите субективни и обективни симптоми са свързани с електролитния дисбаланс (хипокалемия, хипохлоремия, хипонатремия) и дехидратация дължаща се на прекомерната диуреза. Ако е предписан и дигоксин, хипокалемията може да предизвика по-изразена сърдечна аритмия.

Степента на елиминиране на hydrochlorothiazide по време на диализа не е установена.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихипертензивен + диуретик (ангиотензин II антагонист + тиазид)

АТС код: C09DA01

Losartan - Hydrochlorothiazide

Установено е, че лекарствените вещества на LOZAP H имат адитивно влияние върху понижаването на кръвното налягане, намаляването на кръвното налягане е в по-широк интервал, отколкото при всяко от веществата поотделно. Този ефект се счита за резултат от взаимното потенциране на действието на двете съставки. Благодарение на диуретичния си ефект hydrochlorothiazide повишава плазмената активност на ренин, повишава секрецията на алдостерон, намалява серумното ниво на калий и повишава нивото на ангиотензин II. Прилагането на losartan блокира всички физиологично важни действия на angiotensin II и чрез инхибиране на алдостерон, загубата на калий, предизвикана от лечението с диуретици, може да бъде намалена. Losartan има умерен и преходен урикозуричен ефект. Hydrochlorothiazide може да предизвика умерено повишаване на нивата на пикочната киселина, losartan редуцира хиперурикемията, индуцирана от диуретика.

Антихипертензивният ефект на лекарствения продукт LOZAP H продължава 24 часа. При клинични изследвания на losartan и hydrochlorothiazide, продължаващи поне една година, антихипертензивният ефект е стабилен. Въпреки значителното понижаване на кръвното налягане, прилагането на LOZAP H няма клинично значимо влияние върху сърдечната честота. При клинични изследвания, след лечение повече от 12 седмици с комбинация losartan 50 mg/ hydrochlorothiazide 12,5 mg, диастоличното



кръвно налягане е намалено средно с 13,2 mm Hg, измерено в седнало положение преди приема на лекарството.

В изследване, сравняващо комбинацията losartan 50 mg/ hydrochlorothiazide 12,5 mg с тази captopril 50 mg/ hydrochlorothiazide 25 mg при по-млади (< 65 години) както и при по-възрастни ($\geq$ 65 години) пациенти-хипертоници, антихипертензивният отговор е сходен за двете групи, от гледна точка на възрастта. Общо, при сравняване на двете комбинации losartan 50 mg/ hydrochlorothiazide 12,5 mg показва статистически значимо по-малък брой нежелани лекарствени реакции свързани с продукта и статистически значимо по-малък брой прекъсвания на лечението, поради клинични нежелани лекарствени реакции в сравнение с комбинацията captopril 50 mg/ hydrochlorothiazide 25 mg.

Изследване при 131 пациенти, страдащи от тежка форма на хипертония показва предимството на комбинацията losartan 50 mg/ hydrochlorothiazide 12,5 mg, давана като начална терапия, пред комбинацията с други антихипертензивни средства, при лечение повече от 12 седмици.

Комбинацията losartan 50 mg/ hydrochlorothiazide 12,5 mg понижава кръвното налягане както при мъже, така и при жени и независимо от расата - при по-млади пациенти (<65 години) както и при по-възрастни ($\geq$ 65 години); ефикасен е при всички степени на хипертония.

Losartan

Losartan е орален антагонист на ангиотензин II рецептор (тип AT1). Ангиотензин II се свързва с AT1-рецепторът, който се намира в много тъкани (напр. гладката мускулатура на съдовете, надбъбречните жлези, бъбреците и сърцето) и предизвиква някои важни биологични реакции, включващи вазоконстрикция и отделяне на алдостерон. Ангиотензин II също стимулира пролиферацията на клетките на гладките мускули. От фармакологичните биотестове на връзките е очевидно, че losartan се свързва селективно с AT1-рецептор. Losartan и неговият фармакологично активен метаболит карбоксилова киселина (Е-3174) блокират, както *in vitro* така и *in vivo*, всички физиологично значими действия на ангиотензин II, независимо от източника и пътя на синтез.

Отстраняването на негативната/отрицателната обратна връзка на ангиотензин II върху секрецията на ренин, по време на употребата на losartan, води до интензифициране на активността на плазмения ренин. Увеличаването на активността на плазмения ренин води до увеличаване на плазменото ниво на ангиотензин II. Антихипертензивното действие на losartan и понижената плазмена концентрация на алдостерон се запазват дори и при това повишено ниво на ангиотензин II, което показва ефикасността на блокадата на ангиотензин II рецептора.

Losartan се свързва с AT1 рецептора селективно и не се свързва нито блокира други рецептори на хормони или йонни канали, важни за кардиоваскуларната регулация. В допълнение, losartan не инхибира ACE (кининаза II), ензимът който е отговорен за разграждането на брадикинин до неактивни пептиди, независимо от превръщането на ангиотензин I до ангиотензин II. Следователно, ефектите, които не са свързани с



блокадата на AT1 рецептора, такива като усилване на медираните от брадикинин ефекти или предизвикване на отоци (losartan 1,7%, плацебо 1,9%) не са свързани с losartan.

Losartan действа като блокира реакциите към ангиотензин I и ангиотензин II, без да влияе на реакциите към брадикинин, което съответства на специфичния механизъм на действие на losartan. Обратно, АСЕ-инхибиторите блокират реакцията към ангиотензин I и усилват реакцията към брадикинин, без да повлияват реакцията към ангиотензин II. Така фармакодинамичното действие на losartan се отличава от това на АСЕ-инхибиторите.

В проучване, проведено специално за да се оценят случаите на кашлица при пациенти, лекувани с losartan в сравнение с такива лекувани с АСЕ-инхибитори, честотата на кашлицата наблюдавана при тези лекувани с losartan или hydrochlorthiazide 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 losartan е подобна (3,1%) както при тези третирани с плацебо (2,6%) или hydrochlorthiazide (4,1%), докато случаите при АСЕ-инхибиторите са 8,8%.

При недиабетни, хипертонични пациенти с протеинурия прилагането на losartan potassium значително редуцира протеинурията и частичната екскреция на албумин и IgG. Losartan запазва скоростта на гломерулната филтрация и редуцира фракцията на филтрацията. Като цяло, losartan предизвиква намаляване на серумната пикочна киселина (обикновено $< 0,4 \text{ mg/100 ml}$), която остава постоянна при продължителна терапия.

Losartan не влияе върху автономните рефлексии и няма непрекъснато влияние върху плазмения норадреналин.

Дози от 25 mg и 50 mg losartan при пациенти с лявокамерна недостатъчност имат позитивен хемодинамичен и неврохормонален ефект, характеризиращ се с повишен сърдечен индекс и намалено белодробно капилярно налягане в wedge (вклинено налягане), системно съдово съпротивление, средно системно артериално налягане и сърдечната честота и с понижени нива на алдостерон и норадреналин в кръвообращението. При пациенти със сърдечна недостатъчност случаите на хипотензия са доза-зависими.

При клинични изследвания, прилагането на losartan, при пациенти с умерена до средна есенциална хипертония веднъж дневно, предизвиква статистически значимо понижаване на систоличното и диастолното кръвно налягане; при клинично проучване, продължило до 1 година, антихипертензивният ефект се запазва. Измерването на кръвното налягане в периода на минимален ефект (24 часа след приема на дозата) както и при пиков ефект (около 5-6 часа след приема на дозата) показва относително плавно понижаване на кръвното налягане за период от 24 часа. Антихипертензивният ефект е аналогичен на естествения дневен ритъм. Понижаването на кръвното налягане към края на интервала между дозите е приблизително 70-80% от ефекта достигнат 5-6 часа след приема на дозата. Спирането на losartan при пациенти с хипертония не е предизвикало рязко покачване на кръвното налягане. Въпреки



значителното понижаване на кръвното налягане, употребата на losartan няма клинично значимо влияние върху сърдечната честота.

Прилагането на 50-100 mg losartan веднъж дневно има значително по-силен антихипертензивен ефект отколкото прилагането на 50-100 mg каптоприл веднъж дневно. Антихипертензивният ефект на 50 mg losartan е подобен на този на 20 mg еналаприл приет веднъж дневно. Антихипертензивният ефект на losartan прилаган в дози 50-100 mg веднъж дневно е сравним с този на атенолол, прилаган в дози 50-100 mg веднъж дневно. Ефектът от прилагането на 50-100 mg losartan веднъж дневно е еквивалентен също така на ефекта на 5-10 mg фелодипин, прилаган като таблетки с удължено освобождаване при пациенти с хипертония в напреднала възраст (≥ 65 години) след 12 седмично лечение.

Losartan е еднакво ефективен при мъже и жени, при по-млади (< 65 години) както и при по-възрастни (≥ 65 години) пациенти с хипертония. Въпреки че, антихипертензивният ефект на losartan е еднакъв при всички раси, подобно на други лекарствени продукти, влияещи на ренин-ангиотензиновата система, реакциите на чернокожите хипертонични пациенти, като средна стойност, са по-слаби отколкото при останалите пациенти. Ако се прилага едновременно с диуретици от тиазиден тип се получава приблизително адитивен ефект върху понижаването на кръвното налягане.

Hydrochlorthiazide

Точният механизъм на антихипертензивното действие на тиазидите е неизвестен. Тиазидите обикновено не повлияват нормалните стойности на кръвното налягане.

Hydrochlorthiazide е диуретик и антихипертензивно средство. Той влияе върху дисталните бъбречни тубули чрез механизма на обратната електролитна резорбция. Hydrochlorthiazide увеличава отделянето на натрий и хлориди в приблизително еднакви количества. Натриурезата може да бъде съпроводена с известна загуба на калий и бикарбонати.

След перорално приложение, диуретичният ефект се проявява след около 2 часа, достигайки пикови стойности приблизително за 4 часа и продължава 6-12 часа.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Losartan

След перорален прием losartan се абсорбира добре, като претърпява first-pass метаболизъм до активния метаболит карбоксилова киселина и други неактивни метаболити. Бионаличността при употреба на таблетки, съдържащи losartan е около 33%. Средната максимална концентрация на losartan се достига за 1 час, а тази на активния метаболит – за 3-4 часа. Не е наблюдавано клинично значимо влияние върху профила на плазмената концентрация на losartan при прилагане на лекарствения продукт по време на хранене.

Разпределение

Losartan

Повече от 99% от losartan и неговият активен метаболит се свързват с плазмените протеини, предимно с албумин. Обемът на разпределение на losartan е 34 литра.



Изследванията върху плъхове са показали, че преминаването на losartan през кръвно-мозъчната бариера е незначително, ако въобще преминава.

Hydrochlorthiazide

Hydrochlorthiazide преминава през плацентарната бариера, не преминава през кръвно-мозъчната бариера и се екскретира в млякото на майките, които кърмят.

Биотрансформация

Losartan

Около 14% от интравенозно или перорално приложената доза losartan се превръща в активен метаболит. След перорално и интравенозно прилагане на ¹⁴C-белязан potassium losartan, циркулиращата в плазмата радиоактивност се дължи главно на losartan и неговия активен метаболит. Минимално превръщане на losartan до активния метаболит се наблюдава при около 1% от изследваните пациенти.

Освен активният метаболит се образуват и неактивни метаболити, които включват два главни метаболита, образувани се чрез хидроксилиране на страничната бутилова верига и по-малко важният метаболит N-2 тетразол глюкоронид.

Hydrochlorthiazide

Hydrochlorthiazide не се метаболизира.

Елиминиране

Losartan

Плазменят клирънс на losartan е около 600 ml/min, а този на неговия активен метаболит е 50 ml/min. Бъбречният клирънс на losartan е около 74 ml/min, а този на активния му метаболит – 26 ml/min. При перорално прилагане на losartan приблизително 4% от дозата се отделя в непроменена форма с урината, докато около 6% от дозата се отделя с урината като активен метаболит. Фармакокинетиката на losartan и неговия активен метаболит е линейна при дози до 200 mg potassium losartan, приемани перорално.

След орално приложение, плазмените концентрации на losartan и неговия активен метаболит намаляват полиекспоненциално с краен полуживот съответно около 2 часа за losartan и 6-9 часа за активния метаболит. Нито losartan, нито активният метаболит се натрупват в плазмата при прилагане на дози от 100 mg, веднъж дневно.

Както жлъчката, така и урината допринасят за елиминирането на losartan и неговите метаболити. След орална доза от ¹⁴C-белязан losartan при хора, 35% от радиоактивността се открива в урината, докато 58% се откриват във фекалиите.

Hydrochlorthiazide

Hydrochlorthiazide не се метаболизира, но бързо се отделя чрез бъбреците. Ако се изследват плазмените нива за период от поне 24 часа, се установява, че плазменният полуживот е в интервала от 5,6 до 14,8 часа. Най-малко 61% от пероралната доза се екскретира в непроменена форма.

Характеристики след прилагането при пациенти

Losartan-Hydrochlorthiazide

Плазмената концентрация на losartan и неговия активен метаболит и абсорбцията на hydrochlorthiazide при пациенти с хипертония в напреднала възраст не се различават съществено от стойностите установени при по-млади пациенти с хипертония.



Losartan

След перорално приложение при пациенти с умерена до средно тежка алкохолна цирроза на черния дроб, концентрацията на losartan е 5 пъти по-висока, а тази на активния метаболит – 1,7 пъти по-висока, отколкото при млади мъже доброволци.

Нито losartan, нито неговият активен метаболит могат да бъдат отстранени чрез хемодиализа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Няма данни, свързани с този въпрос.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Помощни вещества	Количество
<i>Ядро</i>	
Cellulose microcrystalline	210.00 mg
Manitol	89.00 mg
Croscarmellose sodium	18.00 mg
Povidon 30	7.00 mg
Magnesium stearate	3.50 mg
<i>Филмово покритие</i>	
Hypromellose 2910/5	6.50 mg
Macrogol 6000	0.80 mg
Talc	1.90 mg
Simethicon emulsion SE 4	0.30 mg
Yellow Opaspray M-1-22801	0.50 mg

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са установени.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

6.5. Данни за опаковката

Блистер от PVC/PVDC/Al фолио, указание за употреба, картонена кутия.

Съдържание на 1 опаковка:

10, 30 или 90 обвити таблетки

6.6. Препоръки при употреба

Няма специални препоръки.



7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

ZENTIVA a.s.,
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy
102 37 Prague 10, Czech Republic

8. Регистрационен № в регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ

20050580

**9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт
(подновяване на разрешението)**

08.12.2005 г.

Дата на последна редакция на текста: 060215

