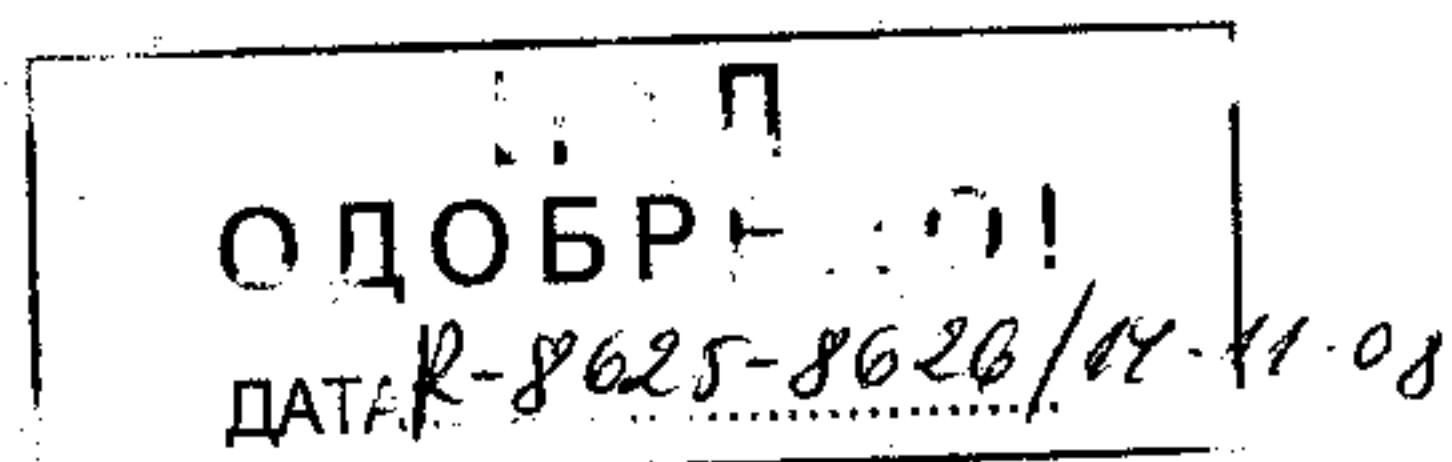


Кратка характеристика на продукта

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vilbinitan 50 mg/12.5 mg film-coated tablets
Вилбинитан 50 mg/12.5 mg филмирани таблетки

Vilbinitan 100 mg/12.5 mg film-coated tablets
Вилбинитан 100 mg/25 mg филмирани таблетки



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Вилбинитан 50 mg/12.5 mg филмирани таблетки

1 филмирана таблетка съдържа 50 mg лозартан калий еквивалентен на 45.76 mg лозартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид.

Помощни вещества: 1 филмирана таблетка съдържа 115.80 mg лактоза монохидрат.

Вилбинитан 100 mg/25 mg филмирани таблетки

1 филмирана таблетка съдържа 100 mg лозартан калий еквивалентен на 91.52 mg лозартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

Помощни вещества: 1 филмирана таблетка съдържа 231.60 mg лактоза монохидрат

За пълния списък на помощните вещества, виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Вилбинитан 50 mg/12.5 mg филмирани таблетки

Бяла, кръгла таблетка

Вилбинитан 100 mg/25 mg филмирани таблетки

Бяла, продълговата таблетка с делителна черта.

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания



Вилбинитан е показан за лечение на хипертония при пациенти, на които кръвното налягане не може да бъде адекватно контролирано само с лозартан или хидрохлоротиазид приложени самостоятелно.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Комбинацията лозартан 50 mg/хидрохлоротиазид 12.5 mg не трябва да се използва като начална терапия, а при пациенти, на които кръвното налягане не може да бъде адекватно контролирано само с 50 mg лозартан или 12,5 mg хидрохлоротиазид приложени самостоятелно.

Комбинацията лозартан 100 mg/хидрохлоротиазид 25 mg не трябва да се използва като начална терапия. Комбинацията от активни вещества лозартан 100 mg/хидрохлоротиазид 25 mg трябва да се използва, ако след титриране на дозата на отделните компоненти се достигне до лозартан 100 mg и хидрохлоротиазид 25 mg и се постигне стабилен контрол на кръвното налягане. В такъв случай е наличен Вилбинитан 100 mg/ 25 mg.

Титриране на дозата с компонентите (лозартан и хидрохлоротиазид) е препоръчителна.

Когато е клинично обосновано при пациенти, при които кръвното налягане не е адекватно контролирано, е възможно директно преминаване от монотерапия към лечение с фиксирана комбинация.

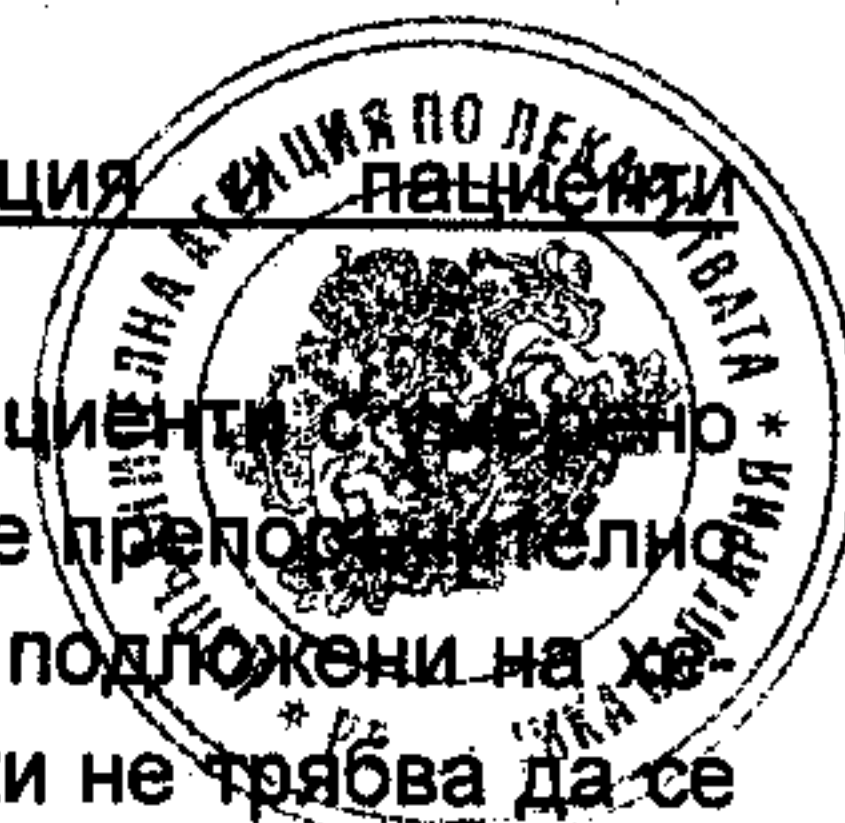
Обичайната начална и поддържаща доза е 1 филмирана таблетка Вилбинитан 50 mg/ 12,5 mg или ½ филмирана таблетка Вилбинитан 100 mg/ 25 mg веднъж дневно.

Най-общо антихипертензивен ефект е постигнат три до четири седмици след началото на лечението.

При пациенти, които не реагират адекватно на 1 филмирана таблетка Вилбинитан 50 mg/ 12,5 mg или ½ филмирана таблетка Вилбинитан 100 mg/ 25 mg дозата може да бъде увеличена на 2 филмирани таблетки Вилбинитан 50 mg/ 12,5 mg или 1 филмирана таблетка Вилбинитан 100 mg/ 25 mg, която е и максималната дневна доза.

Приложение при пациенти с увредена бъбречна функция
подложени на хемодиализа:

Не е необходимо първоначално адаптиране на дозата при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-50 ml/min). Не е препоръчително приложението на Лозартан/ хидрохлоротиазид (при пациенти подложени на хемодиализа). Лозартан/ хидрохлоротиазид филмирани таблетки не трябва да се



използват при пациенти с тежко бъбречно увреждане (тоест креатининов клирънс $<30 \text{ ml/min}$) (вж. т. 4.3).

Приложение при пациенти с намален интраваскуларен обем:

Загубата на обем и/или натрий трябва да бъде коригирана преди приложението на Лозартан/хидрохлоротиазид филмирани таблетки.

Приложение при пациенти с чернодробни увреждания

Лозартан/хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. т. 4.3.).

Приложение при пациенти в старческа възраст

Обикновено не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Приложение при деца и юноши(под 18 годишна възраст)

Липсва опит при деца и юноши. Заради това, Лозартан/хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при деца и юноши.

Начин на приложение

Вилбинитан филмирани таблетки може да се прилага едновременно с други антихипертензивни лекарства.

Вилбинитан филмирани таблетки трябва да се приемат цели (да не се дъвчат) един път дневно с чаша вода, с или без храна.

Вилбинитан 100 mg/25 mg филмирани таблетки могат да бъдат разделени на две равни половини, всяка, от които съдържа съответно лозартан 50 mg/хидрохлоротиазид 12,5 mg.

Продължителността на лечението се решава от лекуващия лекар.

По време на продължително лечение с този лекарствен продукт, трябва да бъдат редовно проследявани: серумните електролити (калий, натрий, калций), веществата отделящи се с урината, пикочна киселина, серумни липиди и кръвна захар.

Трябва да се осигури адекватен прием на течности.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към лозартан, производни на сулфонамида (като хидрохлоротиазид) или към някое от помощните вещества (вж. т. 4.4 и 6.1)
- Клинично значима хиповолемия
- Резистентна на терапия хипокалиемия или хиперкалциемия
- Рефракторна хипонатриемия
- Холестаза и билиарни обструктивни нарушения
- Симптоматична хиперурекия/подагра



- Тежко бъбречно увреждане (тоест серумен креатинин $> 1.8 \text{ mg/dl}$ [$> 159 \mu\text{mol/l}$] или креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$)
- Тежка чернодробна недостатъчност
- Втори и трети триместър на бременността (вж. т. 4.4 и 4.6)
- кърмене (вж. т. 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лозартан

Ангиоедем:

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

Хипотензия и намален интраваскуларен обем:

При пациенти страдащи от намален обем и/или загуба на натрий в резултат на силна диуретична терапия, бедна на соли диета, диария или повръщане може да се появи симптоматична хипотония, по специално след прием на първата доза. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди приложението на Лозартан/хидрохлоротиазид филмирани таблетки (вж. т.4.2. и т.4.3.).

Електролитен дисбаланс:

Електролитния дисбаланс е често срещан при пациенти с бъбречно увреждане, с или без диабет и това трябва да се има предвид. Заради това плазмените концентрации на калий и стойностите на креатининовия клирънс трябва да бъдат внимателно проследявани, по-специално при пациенти със сърдечна недостатъчност и плазмен креатининов клирънс между 30 – 50 ml/min.

Увредена чернодробната функция:

На базата на фармакокинетичните данни, показващи значително нарастване на плазмените концентрации на лозартан при пациенти страдащи от цироза, Лозартан/хидрохлоротиазид трябва да бъде използван с внимание при пациенти с история за лека до умерена чернодробна недостатъчност. Липсва терапевтичен опит с лозартан при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност. Заради това Лозартан/хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти страдащи от тежка чернодробна недостатъчност (вж. т. 4.2, 4.3 и т. 5.2.)

Увредена бъбречна функция:

Като последица от инхибирането на системата ренин-ангиотензин-алдостерон са били съобщавани промени в бъбречната функция при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (в частност при пациенти на които бъбречната функция зависи от ренин-ангиотензин-алдостерон системата, както и при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или предхождаща бъбречна дисфункция).
Както и при други лекарства повлияващи ренин-ангиотензин-алдостерон системата са били съобщавани повишаване на нивата на уреята в кръвта и



серумния креатинин при пациенти с билатерална ренална артериална стеноза или стеноза на артерията на единия бъбрек, като тези промени в бъбречната функция могат да бъдат обратими след преустановяване на лечението. Заради това употребата на Лозартан/хидрохлоротиазид филмирани таблетки не се препоръчва освен ако се прецени, че лечението е абсолютно наложително. В такъв случай употребата на Лозартан/хидрохлоротиазид филмирани таблетки трябва да става с внимание при пациенти с билатерална ренална артериална стеноза или стеноза на артерията на единия бъбрек.

Бъбречна трансплантация:

Липсва опит с пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

Първичен алдостеронизъм

Пациенти страдащи от първичен алдостеронизъм по принцип не се повлияват от антихипертензивни лекарства действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостерон системата. Поради това употребата на Лозартан/хидрохлоротиазид филмирани таблетки не се препоръчва.

Коронарно сърдечно заболяване и цереброваскуларно заболяване:

Както при всички антихипертензивни лекарства, прекаленото понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемични кардиоваскуларни и цереброваскуларни заболявания може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Сърдечна недостатъчност:

При пациенти страдащи от сърдечна недостатъчност, с или без бъбречна недостатъчност е налице, както и при другите лекарства действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензин системата, риск от поява на тежка артериална хипотония, и (много често) бъбречна недостатъчност.

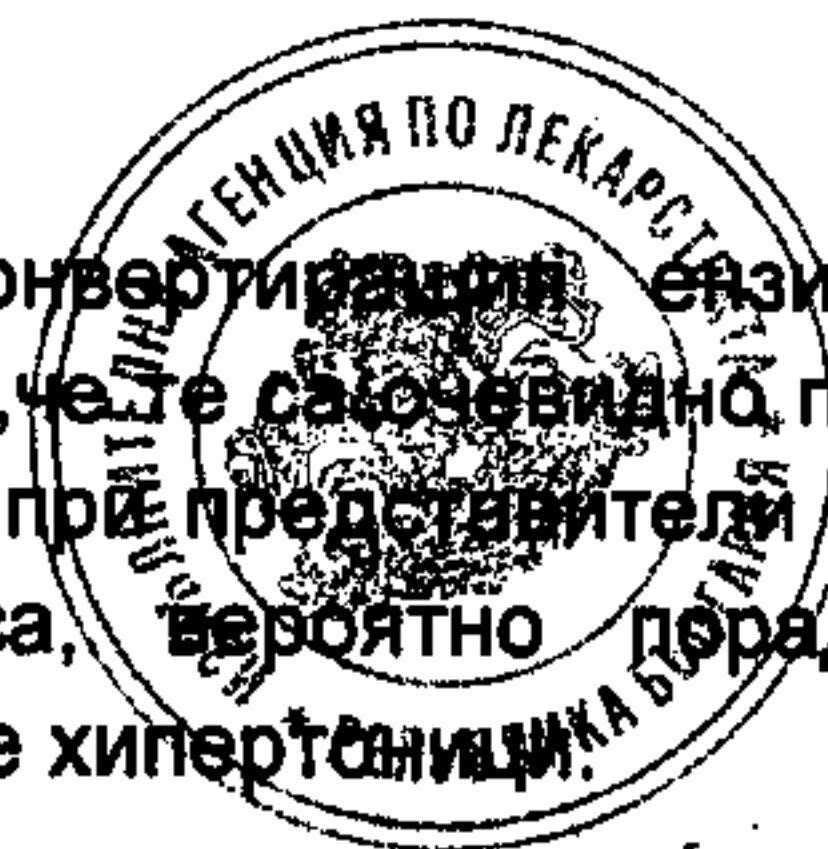
Аортна и митрална клапа стеноза, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия:

Както при други вазодилататори, специално внимание е необходимо при пациенти страдащи от аортна или митрална стеноза, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия. Заради това употребата на Лозартан/хидрохлоротиазид филмирани таблетки не се препоръчва.

Расови различия:

Наблюденията при инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим, лозартан и другите ангиотензинови антагонисти показват, че те са очевидно по-малко ефективни в понижаването на кръвното налягане при представители от черната раса в сравнение с тези от бялата раса, вероятно поради превалирането на ниския-ренинов статус при чернокожите хипертонични.

Хидрохлоротиазид



Хипотония и водно - електролитен дисбаланс:

При някои пациенти може да се развие симптоматична хипотония.

Това е било рядко срещано при пациенти с неусложнена хипертония, но е било по-често наблюдавано при водно-електролитен дисбаланс. Поради това, както при всички пациенти подложени на диуретична терапия, е необходимо да бъдат определяни серумните електролити през определени интервали от време. Тиазидите, вкл. хидрохлоротиазидът могат да предизвикат водно-електролитен дисбаланс (включващ хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителните признаци за водно-електролитен дисбаланс са сухота в устата, жажда, слабост, отпуснатост, сънливост, безпокойство, болка в мускулите или крампи, мускулна умора, хипотония, олигурия, тахикардия и стомашно-чревни смущения като гадене или повръщане (вж. т.4.8.).

Рискът от хипокалиемия е най-голям при пациенти с цироза на черния дроб, при пациенти приемащи салуретици или при пациенти с недостатъчен перорален прием на електролити и при пациенти подложени едновременно на терапия с кортикостероиди или адренотропни хормони (АКТХ) (вж. т.4.5.).

Обратно, поради антагонизма на ангиотензин-II рецепторите (AT₁) в резултат на веществото лозартан в Лозартан/хидрохлоротиазид филмирани таблетки, може да се развие хипокалиемия, по специално в случай на бъбречна недостатъчност и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет. Препоръчително е адекватно проследяване на серумния калий при рисковите пациенти.

Наблюдавано е, че тиазидите увеличават уринарната екскреция на магнезия, което може да доведе до хипомагнезиемия. Хипонатриемия може да се развие при едематозни пациенти когато времето е топло..

Бъбречни увреждания

При бъбречна недостатъчност (гломерулна ултрафилтрация < 30 ml/min) хидрохлоротиазидът не е ефективен и дори води до увреждания тъй като скоростта на гломерулната филтрация е допълнително понижена. Заради това, Лозартан/хидрохлоротиазид филмирани таблетки е противопоказан при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (тоест креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. т.4.3.).

Чернодробни увреждания:

Тиазидите трябва да се използват с внимание при пациенти с увредена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като малка промяна на водно-електролитния баланс може да предизвика чернодробна кома. Лозартан/хидрохлоротиазид филмирани таблетки е противопоказан при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (вж. т. 4.2., 4.3. и 4.5.).

Метаболитни и ендокринни ефекти

Терапията с тиазиди може да увреди глюкозния толеранс. Може да се наложи адаптиране на дозата на антидиабетните лекарства, вкл. и инсулин (вж. т. 4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие). По време на терапия с тиазиди може да се изяви латентен захарен диа-



бет. Тиазидите могат да понижат уринарната екскреция на калций и могат да доведат до преходно слабо повишаване в нивата на серумния калций. Явна хиперкалциемия може да бъде резултат на скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазиди трябва да бъде преустановен преди провеждането на изследвания на паратиреоидната функция.

Повишаването на нивата на холестерола и триглицеридите може да бъде свързано с провежданата тиазидна диуретична терапия.

Тиазидната терапия може да предизвика хиперурикемия и/или подагра при някои пациенти. Тъй като лозартан понижава нивата на пикочната киселина, лозартан приет в комбинация с хидрохлоротиазид отслабва диуретик-индуцираната хиперурикемия.

Общи ефекти

Едновременният прием на Лозартан/хидрохлоротиазид филмирани таблетки и АСЕ инхибитори не се препоръчва, тъй като липсват клинични данни относно ефикасността и/или поносимостта при едновременното им приложение.

При пациенти с или без история на алергия или бронхиална астма приемащи тиазиди, могат да се появят реакции на свръхчувствителност.

Изостряне или активиране на системен лупус еритематозес е било наблюдавано при приложението на тиазиди.

Бременност:

Не трябва да се започва лечение с антагонисти на ангиотензин-II- рецепторите по време на бременност. Пациентки планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност за бременността, освен в случай, че продължаването на терапията с антагонисти на ангиотензин-II- рецепторите е оценено като абсолютно необходимо.

Когато бременността е диагностицирана, лечението с антагонисти на ангиотензин-II- рецепторите трябва да бъде спряно незабавно, и ако е подходящо да бъде започната алтернативна терапия (вж. т.4.3. и т.4.6.)

Други предупреждения и предпазни мерки:

Употребата на Вилбинитан може да доведе до положителен резултат по време на допинг контрол. Възможният ефект за здравето от употребата на Вилбинитан като допинг не може да бъде прогнозиран като не могат да бъдат изключени тежки здравословни последици.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат.

Пациенти страдащи от редки вродени проблеми като галактоземия, малабсорбция на глюкоза/галактоза или с недостатъчност на ензима лактаза не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други фактори на взаимодействие



Потенциални взаимодействия отнасящи се до лозартан и хидрохлоротиазид:

Комбинации, които трябва да се избягват

Литий:

Обратимо повишаване на концентрациите и токсичността на серумния литий са били съобщавани при едновременно приложение на литий и инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и рядко при едновременно приложение с ангиотензин II антагонисти. В добавка, бъбречният клирънс на литий е намален от тиазидите и вследствие на това рискът от литиева токсичност може да бъде повишен. Комбинацията Лозартан/хидрохлоротиазид и литий не се препоръчва (вж. т.4.4). Ако употребата на тази комбинация е доказано необходима се препоръчва внимателно наблюдение на нивата на серумния литий.

Комбинации изискващи внимание

Баклофен:

Възможно е потенциране на антихипертензивния ефект.

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства (НПВС):

НПВС (тоест ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно), COX-2 инхибитори и неселективни НПВС) могат да намалят антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици и ангиотензин II антагонисти.

При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст с компрометирана бъбречна функция) допълнителното прилагане на ангиотензин II антагонисти и вещества инхибиращи циклооксигеназата може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, вкл. е възможна и поява на остра бъбречна недостатъчност, която е обикновено обратима. Заради това, тази комбинация трябва да се прилага с внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да бъдат съветвани да проследяват бъбречната си функция след започване на такава терапия, както и периодично след това.

Комбинации, които трябва да се вземат под внимание

Амифостин:

Възможно е потенциране на антихипертензивния ефект.

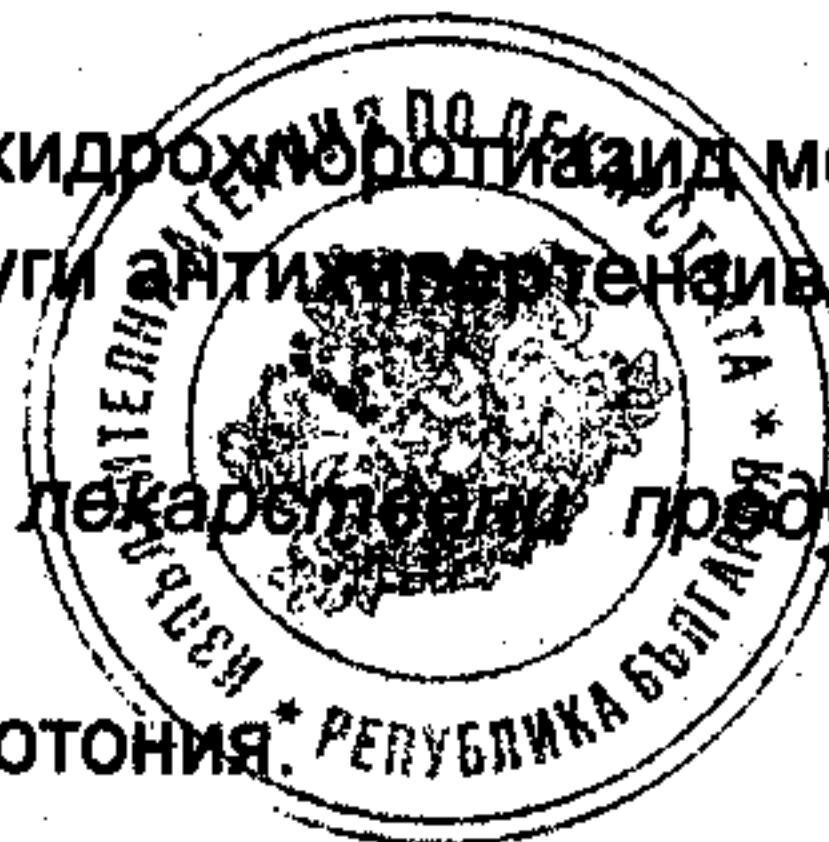
Други антихипертензивни продукти, като диуретици, бета блокери, вазодилататори и нитрати.

Понижаващият кръвното налягане ефект на лозартан/хидрохлоротиазид може да бъде повишен при едновременната употреба на други антихипертензивни лекарствени продукти.

Алкохол, барбитурати, фенотиазини, наркотични лекарствени продукти, трициклически антидепресанти, антипсихотици:

Възможно е потенциране появата на ортостатична хипотония.

Кортикостероиди (системно приложение):



Намален антихипертензивния ефект.

Потенциални взаимодействия свързани с лозартан:

Комбинации, които трябва да се избягват

Лекарствени продукти повлияващи нивата на калий:

На базата на опита свързан с употребата на лекарствени продукти повлияващи ренин-ангиотензин системата, едновременната употреба с калий-съхраняващи диуретици, добавки към храната съдържащи калий, заместители на солта съдържащи калий или други лекарствени продукти, които могат да повишат плазмените нива на калий (напр. хепарин, АСЕ инхибитори) може да доведе до повишаване на нивата на серумния калий. Ако лекарствени продукти повлияващи нивото на калий са били предписани в комбинация с Лозартан/хидрохлоротиазид е препоръчително мониториране на плазмените нива на калий в кръвта (вж. т. 4.4)

Комбинации, които трябва да се вземат под внимание

Флуконазол, рифампицин:

Лозартан се метаболизира основно от цитохром Р450 (СYP) 2С9 до активен метаболит - карбоксилна киселина. При клинични изследвания е установено, че флуконазол (инхибитор на СYP2С9) намалява метаболизма на лозартан приблизително с 50%. Установено е, че едновременният прием на лозартан с рифампицин (индуктор на метаболитните ензими) води до 40% по-ниски плазмени нива на активния метаболит. Клиничната значимост на тези ефекти не е установена.

Потенциални взаимодействия свързани с хидрохлоротиазид:

Комбинации, които трябва да се избягват

Лекарствени продукти повлияващи нивата на калий:

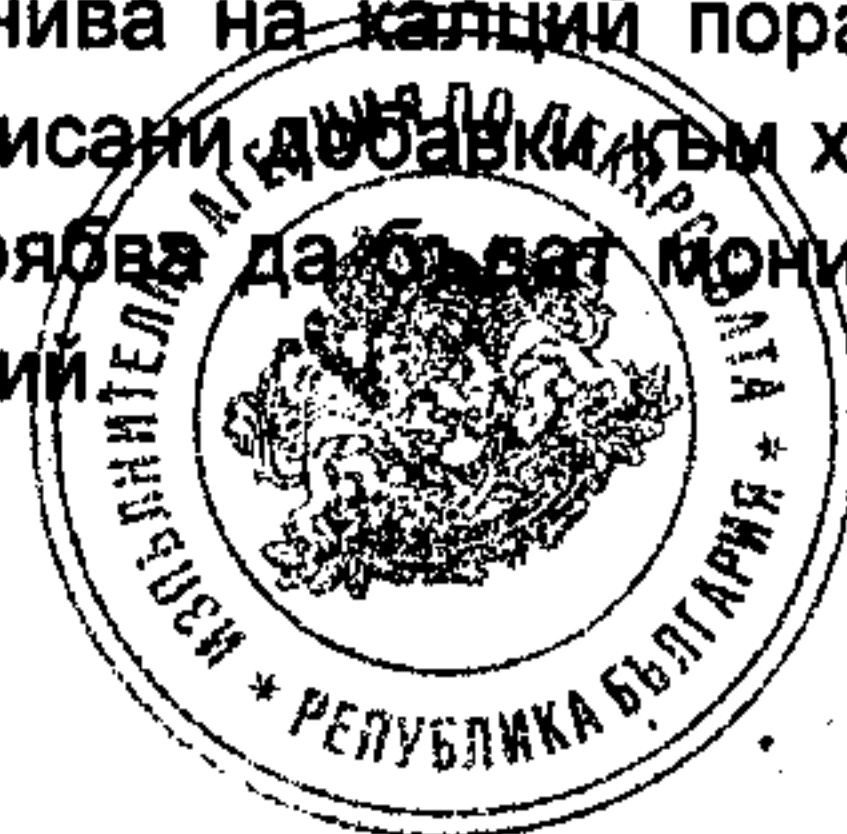
Понижаващият нивата на калий ефект на хидрохлоротиазида може да бъде потенциран от едновременен прием с други лекарства, които могат да бъдат свързани със загуба на калий и хипокалиемия (напр. други калиуретични диуретици, лаксативи, кортикостероиди, АКТХ, амфотерацин, карбеноксолон, пеницилин G натрий или производни на салициловата киселина). Затова такива комбинации не са препоръчителни (вж. т.4.4).

Комбинации изискващи внимание

Калциеви соли:

Тиазидните диуретици могат да увеличат серумните нива на калций поради намалена екскреция. Ако е необходимо да бъдат предписани добавки към храната съдържащи калций, нивата на калций в серума трябва да бъдат мониториран и съответно да се адаптира дозировката на калций.

Холестирамин и колестипол (йонообменни смоли):



Абсорбцията на хидрохлоротиазид е нарушена в присъствието на анионни йонообменни смоли.

Дигиталисови гликозиди:

Тиазид индуцираната хипокалиемия или хипомагнезиемия може да доведе до развитието на дигиталис-индуцирана сърдечна аритмия.

Лекарствени продукти водещи до нарушения в серумния калий:

Периодично мониториране на серумния калий и ЕКГ е препоръчително при прилагане на Лозартан/хидрохлоротиазид с лекарствени продукти водещи до нарушения в серумния калий (напр. дигиталисови гликозиди и антиаритмични лекарства) и със следните торсадес де поинтес (камерна тахикардия) предизвикващи лекарствени продукти (вкл. някои антиаритмични лекарства), като хипокалиемията е била предразполагащ фактор за възникване на торсадес де поинтес (камерна тахикардия):

- Клас Ia антиаритмични лекарства (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид).
- Клас III антиаритмични лекарства (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид).
- Някои антипсихотици (напр. тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циаемазин, сулпирид, султоприд, ултоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол).
- Други (напр. белпридил, цисаприд, дифеманил, еритромицин IV, халофантрин, мизоластин, пентамидин, терфенадин, винкамин IV).

Недеполяризиращи миорелаксанти (напр. тубокурарин):

Ефектът на недеполяризиращите миорелаксанти може да бъде потенциран от хидрохлоротиазид.

В случай, че не е възможно да се преустанови употребата на хидрохлоротиазид преди приложението на кураре-подобен тип миорелаксанти, анестезиологът трябва да бъде информиран за лечението с хидрохлоротиазид.

Антихолинергични вещества (напр. атропин, бипериден):

Увеличават бионаличността на тиазидните диуретици чрез понижаване на стомашно-чревния мотолитет и скоростта на изпразване на стомаха.

Антидиабетни лекарства (перорални лекарства и инсулин):

Лечението с тиазиди може да повлияе на глюкозния толеранс. Възможно е да е необходимо адаптиране на дозата на антидиабетните лекарствени продукти (вж. т. 4.4)

Метформин:



Метформинът трябва да бъде прилаган внимателно поради риск от развитие на млечна ацидоза индуцирана от вероятна функционална бъбречна недостатъчност свързана с хидрохлоротиазид.

Бетаблокери и диазоксид:

Хипергликемичният ефект на бета-блокери и диазоксид може да бъде засилен от тиазидите.

Пресорни амини (напр. норадреналин):

Ефектът на пресорните амини може да бъде намален.

Лекарства използвани при лечението на подагра (пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол):

Възможно е да е необходимо адаптиране на дозата на урикозуричните лекарства, тъй като хидрохлоротиазидът може да доведе до повишаване на серумните нива на пикочната киселина. Може да е необходимо повишаване на дозата на пробенецид или сулфинпиразон. Едновременното приложение на тиазиди може да доведе до увеличен риск от поява на реакции на свръхчувствителност към алопуринол.

Амантадин:

Тиазидите могат да увеличат риска от поява на странични ефекти предизвикани от лечение с амантадин.

Цитотоксични лекарства (напр. циклофосфамид, метотрексат):

Тиазидите могат да понижат бъбречната екскреция на цитостатиците и да потенцират техния миелосупресивен ефект.

Салицилати:

В случай на прием на салицилати във високи дози хидрохлоротиазидът може да повиши техния токсичен ефект върху ЦНС.

Метилдопа:

Има отделни съобщения за поява на хемолитична анемия при едновременен прием на хидрохлоротиазид и метилдопа.

Циклоспорин:

Едновременният прием на циклоспорин може да увеличи риска от поява на хиперурикемия и подагроподобни усложнения.

Тетрациклин:

Едновременният прием на тетрациклини и тиазиди увеличава риска от тетрациклин-индуцирано повишение на нивата на уреята. Това взаимодействие вероятно не е приложимо за доксициклин.

Хинидин:



Клирънсът на хинидин може да бъде намален при едновременно прием на хидрохлоротиазид и хинидин.

Лекарство/лабораторни изследвания взаимодействие:

Поради ефекта на тиазидите върху метаболизма на калция, те могат да попречат на изследванията за определяне на паратиреоидната функция (вж. т.4.4).

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Не се препоръчва употребата на антагонисти на ангиотензин II рецепторите по време на първия триместър на бременността (вж. т. 4.4). Не трябва да се употребяват антагонисти на ангиотензин II рецепторите по време на втория и третия триместър на бременността (вж. т.4.3).

Няма епидемиологични данни относно риска от тератогенност при употребата на ACE инхибитори по време на първия триместър на бременността, все пак обаче не може да бъде изключено слабо повишаване на възможния риск от употребата им. Тъй като липсват данни от контролирани епидемиологични проучвания относно риска от приложението на Ангиотензин II рецепторни инхибитори (AIIIRAs), подобен риск може да съществува и за този клас лекарствени продукти.

При пациентки планиращи бременност терапията с Ангиотензин II рецепторни блокери трябва да бъде заменена с алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност по отношение на бременността, освен в случаите, когато продължаването на терапията е абсолютно наложително. При диагностициране на бременност, лечението с II рецепторни блокери трябва да бъде спряно незабавно и ако е приложимо да бъде започната алтернативна антихипертензивна терапия.

Употребата на Ангиотензин II рецепторни блокери по време на втория и третия триместър на бременността води до фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (остра бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също 5.3 „Предклинични данни за безопасност“).

Ако се приемат Ангиотензин II рецепторни блокери по време на бременността е препоръчително да се провежда регулярно ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа от втория триместър на бременността нататък.

Новородени, майките на които са приемали Ангиотензин II рецепторни блокери по време на бременността трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на хипотония (вж. също т.4.3. и т. 4.4).

Тиазидите преминават плацентарната бариера и се откриват в плацентарната кръв. Те могат да предизвикат нарушения в електролитния баланс и метаболитни и други възможни реакции наблюдавани при приложението им при хипертонични пациенти. Били са съобщавани случаи на тромбоцитопения при новородени както и за фетална или неонатална жълтеница след лечение на майката с тиазиди.



Кърмене

Няма данни дали лозартан се екскретира с кърмата при хора. Все пак е установено, че той се екскретира с кърмата при плъхове. Тиазидите преминават в кърмата и могат да инхибират лактацията. Поради възможните странични ефекти за кърмачето комбинацията лозартан натрий/хидрохлоротиазид е противопоказана по време на кърмене (вж. т.4.3.)

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изследвания относно повлияването върху способността за шофиране и работа с машини.

Все пак, когато се шофира или се работи с машини трябва да се има предвид, че е възможно понякога да се появи замайване или сънливост когато се провежда антихипертензивна терапия, особено в началото на лечението или при увеличаване на дозировката, както и при едновременния прием на алкохол по време на терапията.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честота на поява на страничните ефекти изброени по-долу е дефинирана като се използва 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 (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При проведени контролирани клинични проучвания за есенциална хипертония, са били съобщавани следните странични ефекти, подредени по намаляваща честота и системно-органната класификация на MedDRA, за лозартан/хидрохлоротиазид:

Инфекции и инфестации:

Нечести: Инфекции на дихателните пътища

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: Хипокалиемия

Нечести: Хиперкалиемия, подагра

Нарушения на ухото и лабиринта:

Нечести: Световъртеж

Психични нарушения:

Нечести: Безсъние

Нарушения на нервната система

Нечести: Световъртеж

Нечести: Главоболие, парестезия, хипестезия

Редки: Сънливост



Сърдечни нарушения:

Нечести: Палпитации, тахикардия

Съдови нарушения

Нечести: Ортостатична дисрегулация, хипотония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести: Кашлица

Стомашно-чревни нарушения:

Нечести: Гадене, рефлукс на стомашни киселини, констипация, метеоризъм

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: Обрив, засилено потене, алопеция, пруритус

Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите

Нечести: Мускулен спазъм

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Нечести: Полиурия

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Нечести: Намалено либидо

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: Астения, уморяемост, отоци

Изследвания

Чести: увеличени нива на пикочна киселина и урея в кръвта, покачване на аланин-аминотрансферазата (ALT)

Нечести: покачване на серумния креатинин и серумната глюкоза, покачване на серумния билирубин и алкалната фосфатаза, протеинурия, понижаване на серумния хлорид, серумния фосфат и серумния натрий, покачване в нивата на триглицеридите, повишаване на урейния азот в кръвта.

Нежелани странични ефекти на отделните компоненти на лекарствения продукт:

Лозартан

При проведени контролирани клинични проучвания за есенциална хипертензия са били съобщавани следните странични ефекти, подредени по намаляваща честота и системно-органната класификация на MedDRA, за лозартан:



Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: Анемия

Нарушения на метаболизма и храненето:

Нечести: Задръжка на течности, увеличаване на телото

Психични нарушения

Нечести: Промени и нарушения в съня, депресия, безпокойство

Нарушения на нервната система

Чести: Световъртеж

Нечести: Сънливост, главоболие, тремор

Редки: Синкоп, мозъчносъдови инциденти, парестезия, мигрена

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: световъртеж, тинитус

Сърдечни нарушения:

Нечести: Ангина пекторис

Редки: атриална фибрилация

Съдови нарушения:

Нечести: симптоматична хипотония/ортостатична хипотония (по-специално при пациенти със загуба на вътресъдов обем, напр. пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или лекувани с високи дози диуретици), дозозависим ортостатичен ефект, обрив

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: кашлица, фарингит, диспнея

Стомашно-чревни нарушения

Нечести: повръщане, коремна болка, констипация, хемороиди

Хепато-билиарни (черен дроб и жлъчка) нарушения

Редки: чернодробна дисфункция, хепатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: засилено потене, алопеция, пруритус

Редки: Уртикария

Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите

Нечести: Болки в гърба

Редки: Миалгия



Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: Полиурия

Редки: Бъбречна недостатъчност

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Нечести: Понижено либидо

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Нечести: астения, уморяемост, оток/подуване, физическо неразположение

Изследвания:

Нечести: повишени нива на пикочна киселина и урея в кръвта, повишени нива на серумния креатинин, серумния билирубин и алкалната фосфатаза, повишени нива на триглицеридите, серумния хлорид и серумния калий повишени или понижени нива на серумния натрий, повишени нива на серумния CO_2 , повишени нива на еозинофилите, повишени или понижени нива на тромбоцити в кръвта.

Хипертензивни пациенти с лява вентрикуларна хипертрофия

При проведени контролирани клинични проучвания с пациенти страдащи от левокамерна хипертрофия (LIFE проучване) с активно вещество лозартан са съобщавани като чести ($>1/100$, $<1/10$) следните странични ефекти подредени по системно-органната класификация на MedDRA:

Нарушения на нервната система

Замаяност

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чувство на слабост/уморяемост

Нарушения на ухото и лабиринта

Световъртеж

Опит от постмаркетингови изследвания

Лозартан калий и лозартан/хидрохлоротиазид

Следните нежелани ефекти са били съобщавани при постмаркетинговите изследвания проведени с лозартан калий и лозартан/хидрохлоротиазид. Те са базирани на спонтанните съобщения за нежелани реакции поради което не може да бъде определена честота на появата им:

Нарушения на кръвта и лимфната система

С неизвестна честота: Анемия, тромбоцитопения



Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: Свръхчувствителност: анафилактични реакции, ангиоедем вкл. оток на ларинкса и глотиса предизвикващи обструкция на дихателните пътища и/или оток на лицето, устните, фаринкса, и/или езика са били съобщавани рядко при пациенти лекувани с лозартан; при някои от тези пациенти ангиоедем е бил съобщаван в миналото във връзка с прилагането на други лекарства, вкл. и АСЕ инхибитори.

Нарушения на нервната система

С неизвестна честота: мигрена, дисгезия, синкоп, мозъчно-съдов инцидент

Сърдечни нарушения:

С неизвестна честота: Атриална фибрилация

Съдови нарушения

С неизвестна честота: Васкулит, вкл. пурпура на Шьонлайн-Хенох

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

С неизвестна честота: Кашлица

Стомашно-чревни нарушения

С неизвестна честота: Диария

Хепато-билиарни (черен дроб и жлъчка) нарушения

С неизвестна честота: Хепатит

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

С неизвестна честота: уртикария, пруритус, обрив, еритодермия (с лозартан)

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

С неизвестна честота: Миалгия, артралгия

Изследвания

С неизвестна честота: нарушена чернодробна функция, преходно повишаване на нивата на серумния креатинин и урея, преходно повишаване на нивата на серумните липиди (холестерин, триглицериди)

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Като последица от инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостерон системата са били съобщавани промени в бъбречната функция вкл. бъбречна недостатъчност при рискови пациенти, тези промени в бъбречната функция могат да бъдат обратими след преустановяване на лечението.

Хидрохлоротиазид



Нежеланите странични ефекти на хидрохлортиазид са класифицирани само съгласно системно-органната класификация на MedDRA. Не е възможно да бъде определена точната честота на проявата им, като се има предвид откога се използва това лекарствено вещество.

Нарушения на кръвта и лимфната система

С неизвестна честота: левкопения, агранулоцитоза, тромбоцитопения, апластична анемия, имуно-медирана хемолитична анемия в резултат от образуване на антитела при едновременно лечение с метилдопа.

Нарушения на метаболизма и храненето

С неизвестна честота: загуба на апетит, водно-електролитен дисбаланс, дехидратация, жажда, хипокалиемия, хипонатриемия, хипомагнезиемия, хипохлоридемия, хиперкалциемия, хипергликемия, хиперурекия, метаболитна алкалоза, подагра, влошаване на метаболитният статус при пациенти с изразен захарен диабет. Възможна е изява на латентен захарен диабет.

Психични нарушения

С неизвестна честота: нервност, обърканост, апатия

Нарушения на нервната система

С неизвестна честота: парестезия, главоболие, световъртеж, конвулсии, сънливост, пареза, нарушения в съзнанието, кома.

Нарушения на очите

С неизвестна честота: ксантопсия, замъглено зрение, възможно влошаване на съществуваща миопия

Сърдечни нарушения

С неизвестна честота: палпитации, сърдечна аритмия

Съдови нарушения

С неизвестна честота: хипотония, ортостатична дисрегулация, васкулит, хемоконцентрация, хиповолемия, тромбоза, емболия

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

С неизвестна честота: пулмонарен оток, остра интерстициална пневмония

Стомашно-чревни нарушения

С неизвестна честота: загуба на апетит, повръщане, запек, диария, констипация, метеоризъм, остър панкреатит, паралитичен илеус, жажда в устата, стомашни спазми и болка.

Хепато-билиарни (черен дроб и жлъчка) нарушения



С неизвестна честота: жълтеница, остър холецистит по специално в случай на съществуваща холелитиаза.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

С неизвестна честота: алергични кожни реакции: пруритус, реакции на фоточувствителност, пурпура, уртикария

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

С неизвестна честота: миалгия, мускулен спазъм

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

С неизвестна честота: глюкозурия, увеличена честота на уриниране, интерстициален нефрит, бъбречна недостатъчност

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

С неизвестна честота: сексуална дисфункция, импотентност

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

С неизвестна честота: астения, уморяемост, слабост, треска

Изследвания

С неизвестна честота: преходно повишаване на нивата на серумния креатинин, урея и липиди (холестерин, триглицериди)

4.9 Предозиране

Симптоми на интоксикацията

Най-честите симптоми на предозиране с лозартан се очаква да бъдат хипотония и тахикардия, възможна брадикардия, астения, световъртеж, главоболие, ортостатична дисрегулация (вж. също 4.8)

Предозирането на хидрохлоротиазид се свързва със загуба на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия) и дехидратация в резултат на прекомерно засилената диуреза. Най-честите белези и симптоми на предозиране са гадене и сънливост. Хипокалиемията може да доведе до мускулен спазъм и/или подчертана сърдечна аритмия във взаимовръзка с едновременното приложение на дигиталисови гликозиди или някои антиаритмични лекарства.

Лечение на интоксикацията

Мерките които трябва да се предприемат зависят от времето изминало от приемът на лекарството и тежестта на симптомите. Препоръчителните мерки включват предизвикване на повръщане и/или стомашен лаваж. Стабилизирането на циркулаторната система трябва да бъде приоритет. При перорален прием е показан прием на подходяща доза активен въглен. Ако се появи хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение, по-добре бързо да се възстанови водно-електролитния обем.

След това, в допълнение на мониторирането на жизнените показатели, трябва да се проведе внимателно проследяване на водно-електролитния баланс, ал-



кално-киселинният баланс, както и на веществата съдържащи се в урината и ако е необходимо дисбалансът трябва да бъде коригиран.

Нито лозартан калий нито неговият активен метаболит могат да бъдат отстранени посредством хемодиализа. Степента на отстраняване на хидрохлоротиазид посредством хемодиализа не е установена.

5. Фармакологични свойства

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II антагонисти и диуретици.

АТС код: C09DA01

Лозартан и хидрохлоротиазид в комбинация

Компонентите на лозартан/хидрохлоротиазид показват адитивен ефект върху понижаването на кръвното налягане, като понижават кръвното налягане в по-голяма степен, отколкото, ако се прилагат самостоятелно. Този ефект е най-вероятно в резултат на съвместното действие на двата компонента на лекарственния продукт. В резултат на диуретичния си ефект, хидрохлоротиазидът повишава активността на плазмения ренин и секрецията на алдостерон, понижава нивата на серумния калий и повишава нивата на ангиотензин II. Прилагането на лозартан блокира всички значими физиологични ефекти на ангиотензин II и чрез инхибирането на алдостерона може да доведе намаляване на загубата на калий свързана с приложението на диуретика.

Лозартан показва слаб и преходен урикозуричен ефект. Хидрохлоротиазидът предизвиква умерено повишаване на нивата на пикочната киселина, така че комбинацията на лозартан с хидрохлоротиазид води до намаляване на диуретик-индуцираната хиперурикемия.

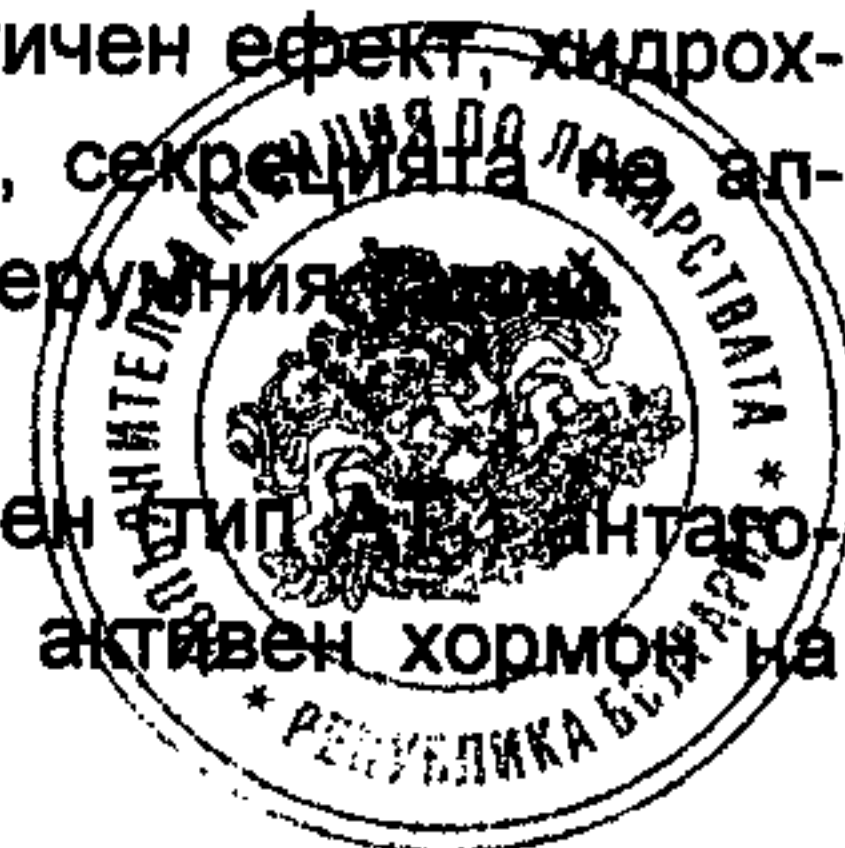
В сравнение с приложението на отделните компоненти (12.5 mg хидрохлоротиазид или 50 mg лозартан), клинично значимо допълнително понижаване на кръвното налягане е постигнато след 12 седмици на комбинирана терапия (лозартан и хидрохлоротиазид: – 13.2 mmHg, хидрохлоротиазид: – 7.2 mmHg, лозартан: – 9.0 mmHg).

При клинични изследвания провеждани в продължение на най-малко 1 година, антихипертензивният ефект е бил поддържан с продължително приложение. Макар че, кръвното налягане е било понижено значимо, тази комбинация от активни вещества не е показала значим ефект върху сърдечната честота.

Максималният антихипертензивен ефект може да се очаква най-късно до 4 седмици след началото на лечението. Поради своя диуретичен ефект, хидрохлоротиазидът повишава плазмената активност на ренина, секрецията на алдостерон и нивата на ангиотензин II и понижава нивата на серумния калий.

Лозартан

Лозартан е синтетичен перорален ангиотензин II рецепторен тип 1 антагонист. Ангиотензин II е мощен вазоконстриктор, основният активен хормон на



ренин-ангиотензин системата и е определящ в патофизиологията на хипертонията. Ангиотензин II се свързва с AT_1 рецепторите намиращи се в много тъкани (напр. гладката съдова мускулатура, надбъбречната жлеза, бъбреците и сърцето) и предизвиква важни биологични реакции, напр. вазоконстрикция и освобождаване на алдостерон. Ангиотензин II стимулира също и пролиферацията на клетките на гладката съдова мускулатура.

Лозартан блокира селективно AT_1 рецепторите. Лозартан и неговият фармакологично активен метаболит - карбоксилна киселина-E-3174 инхибират *in vitro* и *in vivo* всички физиологично значими ефекти на ангиотензин II, независимо от източника или пътя на техния синтез.

Лозартан не притежава функция на агонист или блокер на други хормонални рецептори или йонни канали, които са важни за кардиоваскуларната регулация. Освен това, лозартанът не инхибира ACE (киназа II), ензимът разграждащ брадикинин. Поради това, той не потенцира брадикинин-медираните нежелани ефекти. По време на приложението на лозартан премахването на ангиотензин II негативната обратна връзка върху рениновата секреция води до повишена плазмена ренинова активност (ПРА). Повишаването на ПРА води до повишаване на нивата на ангиотензин II в плазмата. Въпреки това повишение, антихипертензивният ефект и потискането на концентрацията на плазмения алдостерон се поддържат, което е индикатор за ефективно блокиране на ангиотензин II рецепторите. До 3 дни след прекратяване на приема на лозартан ПРА и стойностите на ангиотензин II се връщат на базовата линия.

Както лозартан така и неговият основен активен метаболит имат много по-голям афинитет към AT_1 рецепторът, отколкото към AT_2 рецепторът. Активният метаболит е 10 до 40 пъти по-активен, отколкото лозартанът.

Хидрохлоротиазид

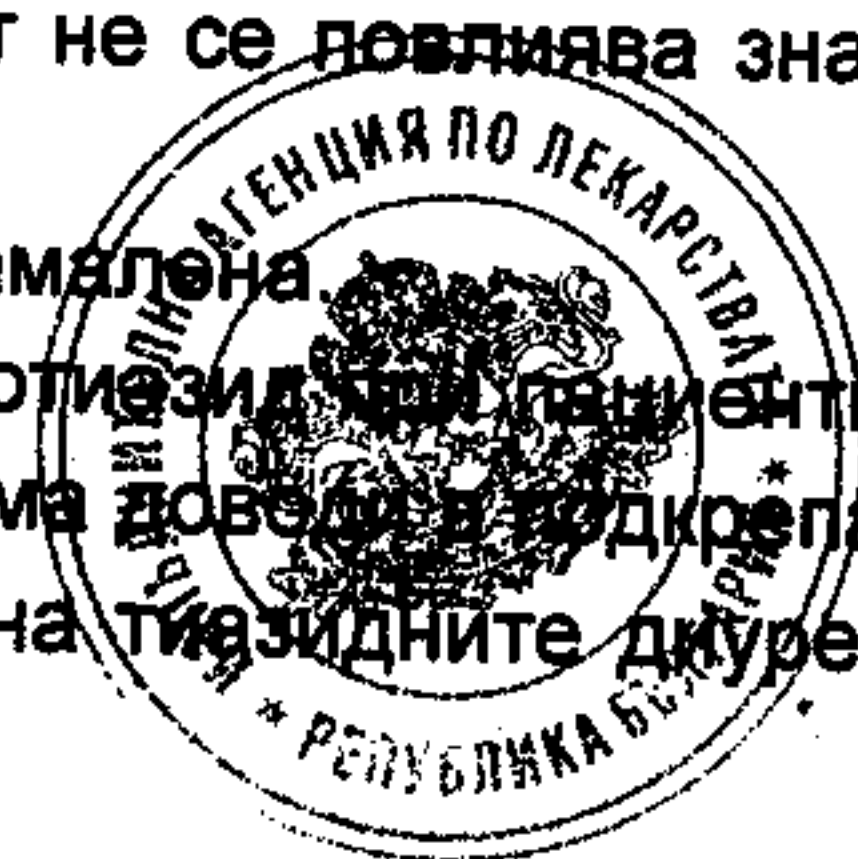
Хидрохлоротиазидът е тиазиден диуретик. Механизмът на действие на тиазидните диуретици не е напълно изяснен. Тиазидите повлияват бъбречните тубуларни механизми на електролитна реабсорбция директно повишавайки екскрецията на натрий и хлориди в приблизително еквивалентни количества.

Диуретичният ефект на хидрохлоротиазидът води до намаляване на плазмения обем, повишава плазмената ренинова активност и алдостероновата секреция, с последващо повишаване на загубите на уринарен калий и бикарбонат и понижаване на нивата на серумния калий.

Ренин-алдостероновата връзка е медирана от ангиотензин II и поради това съвместното прилагане на антагонист на ангиотензин II рецепторите води до намаляване на загубата на калий свързана с тиазидните диуретици.

Салуретичният/диуретичен ефект на хидрохлоротиазидът не се повлиява значимо от ацидоза или алкалоза.

В началото, скоростта на гломерулна филтрация е леко намалена. Механизмът на антихипертензивният ефект на хидрохлоротиазид при пациенти страдащи от хипертония не е все още напълно изяснен. Има доводи в подкрепа на твърдението, че понижаваният съдовия тонус ефект на тиазидните диуретици



тици се дължи на понижаване на концентрацията на натрий в съдовите стени и поради това понижена чувствителност към норадреналин.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 30 ml/min и/или серумен креатинин над 1.8 mg/100 ml [над 159 μ mol/l]), хидрохлоротиазидът практически няма ефект.

При пациенти с бъбречен и АДХ-зависим инсипиден диабет, хидрохлоротиазидът има антидиуретичен ефект.

Настъпването на диуретичният ефект е в рамките на 1-2 часа.

Продължителността на диуретичния ефект е дозозависим (10 до 12 часа) като продължителността на антихипертензивния ефект е $\leq$ 24 часа.

Клинични проучвания при хипертония

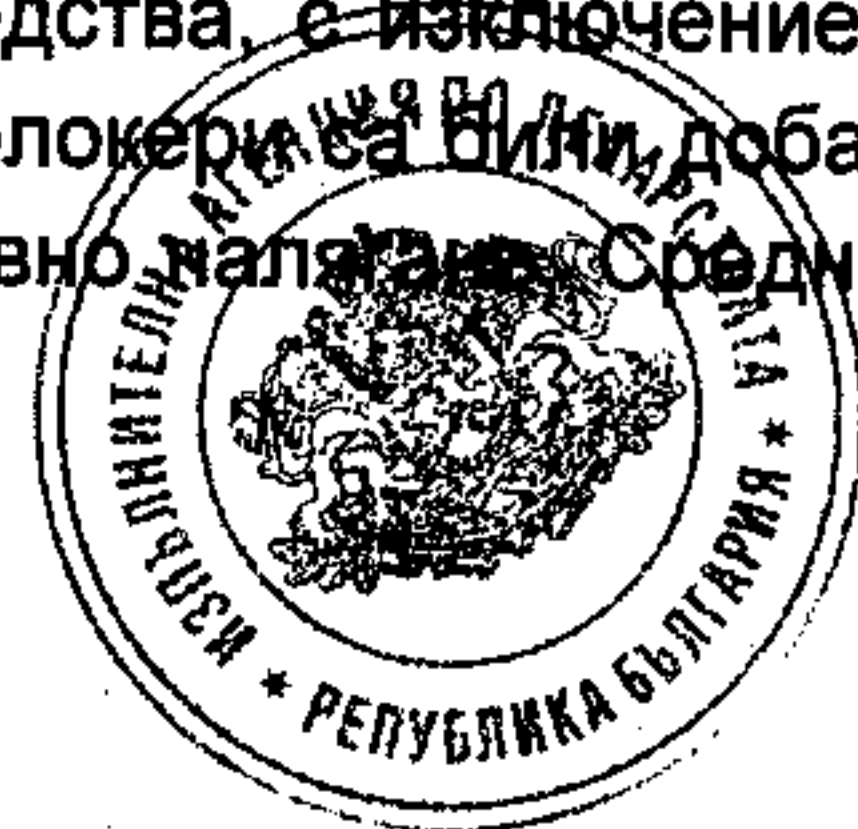
При контролирани клинични проучвания, приложението на лозартан калий един път на ден при пациенти с лека до умерена есенциална хипертония води до статистическо значимо понижение на систоличното и диастолично кръвно налягане. Измерването на кръвното налягане 24 часа след приложение на дозата сравнено с измерване 5-6 часа след прилагане на дозата показва понижаване на кръвното налягане над 24 часа като се запазва естествения ежедневен ритъм. Ефектът на понижаването на кръвното налягане в края на интервала на дозиране е приблизително 70-80% от ефекта видим 5-6 часа след приемането на дозата.

Преустановяването на приема на лозартан калий от хипертоници не води до рязка промяна в кръвното налягане (ребаунд феномен). Независимо от подчертаното понижаване на кръвното налягане, лозартан калий няма клинично значим ефект върху сърдечната честота.

Лозартан калий е еднакво ефективен при мъже и жени, за по-млади (пациенти под 65 годишна възраст) и за по-стари (пациенти над 65 годишна възраст).

Проучване LIFE

Проучването LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) е било рандомизирано, тройно-сляпо, контролирано с режим на активно лечение при 9193 хипертоници на възраст от 55 до 80 години с ЕКГ документирана левокамерна хипертрофия. Пациентите са били случайно разпределени (рандомизирани) да получават 50 mg лозартан дневно или 50 mg атенолол дневно. В случай, че не се е постигало желаното понижаване на кръвното налягане ($<140/90$ mmHg), е бил добавян първоначално хидрохлоротиазид (12.5 mg) и при необходимост дозата на лозартан или атенолол е била увеличавана след това на 100 mg дневно. Други антихипертензивни средства, с изключение на АСЕ инхибитори, ангиотензин II антагонисти или бета блокери са били добавяни, при необходимост, за да се постигне желаното кръвно налягане. Средното време на проследяване е било 4,8 години.



Първичният краен показател за проучването е бил съставният от кардиоваскуларна болестност и смъртност, което се измерва чрез понижаване на общата честота на настъпване на сърдечносъдова смърт, инсулт и миокарден инфаркт. Кръвното налягане и било значимо понижено до подобни нива и в двете групи. Лечението с лозартан води до понижаване с 13% на риска ($p=0.021$, 95 % доверителен интервал 0.77-0.98) сравнен с атенолол за пациенти при които настъпва събитие включено в първичния краен показател. Това може да се обясни главно с понижаване на риска от инсулт. Лечението с лозартан понижава риска от инсулт с 25% в сравнение с атенолол ($p=0.001$ 95% доверителен интервал 0.63-0.89). Честотите на кардиоваскуларна смърт и миокарден инфаркт не се различават значително между двете сравнявани групи.

Раса:

При проучването LIFE чернокожите пациенти лекувани с лозартан калий са показали по-висок риск от заболяване за първичния краен показател, тоест кардиоваскуларен инцидент (напр. инфаркт на миокарда, кардиоваскуларна смърт) и особено инсулт, отколкото чернокожите пациенти лекувани с атенолол. Заради това резултатите от LIFE проучването наблюдавани при лозартан калий в сравнение с атенолол по отношение кардиоваскуларна заболеваемост/смъртност не могат да се приложат за чернокожи пациенти страдащи от хипертония или левокамерна хипертрофия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Лозартан:

След перорално приложение лозартан се абсорбира добре и се подлага на ефект на първо преминаване през черния дроб - метаболизъм, при което се образува активния метаболит - карбоксилна киселина и други неактивни метаболити. Системната бионаличност на лозартан таблетки е приблизително 33%. Средната пикова концентрация на лозартан и неговия активен метаболит се достигат съответно след 1 час и за 3-4 часа. Няма клинично значим ефект върху профила на плазмените концентрации на лозартан, когато лекарството се е прилагало със стандартна храна.

Хидрохлоротиазид:

След перорално приложение, около 80% от хидрохлоротиазидът се абсорбира от стомашно-чревния тракт. Системната бионаличност е приблизително 70%. Когато плазмените нива са били проследявани в продължение на поне 24 часа, плазменият полуживот е бил наблюдаван да варира между 5.6 и 14.8 часа.

Разпределение

Лозартан:

Както лозартан така и неговия активен метаболит са свързани с 99% към плазмените протеини, основно към албумина. Обемът на разпределение на лозартан е 34 литра. Изследвания при плъхове показват, че, лозартанът прониква слабо през кръвно мозъчната бариера, ако това е възможно.



Хидрохлоротиазид:

Хидрохлоротиазидът преминава плацентарната, но не преминава кръвно-мозъчната бариера и се екскретира с кърмата. Свързването на хидрохлоротиазидът с плазмените протеини е 64%, докато относителния обем на разпределение е 0,5 до 1,1 l/kg.

Биотрансформация

Лозартан:

Около 14% от интравенозно или перорално приложената доза на лозартан се превръща в активния му метаболит. След перорално или интравенозно приложение на ¹⁴C-белязан лозартан калий циркулиращата в плазмата радиоактивност се дължи основно на лозартан и активният му метаболит. Минимално конвертиране на лозартан до активния му метаболит е било наблюдавано при около 1% от изследваните пациенти.

Освен основния метаболит се образуват и неактивни метаболити, вкл. два главни метаболита образувани чрез хидроксилиране на бутиловата странична верига и един второстепенен метаболит- N-2 тетразол глюкорунид.

Хидрохлоротиазид:

Хидрохлоротиазидът не се метаболизира.

Елиминиране

Лозартан:

Плазменият клирънс на лозартан и на активния му метаболит е съответно около 600 ml/min и 50 ml/min. Бъбречният клирънс на лозартан и активния му метаболит е съответно около 74 ml/min и 26 ml/min. Когато лозартан се прилага перорално, около 4% от дозата се отделя непроменена с урината, и около 6% от дозата се отделя като активен метаболит. Фармакокинетиката на лозартан и активният му метаболит е линейна при перорални дози лозартан калий до 200 mg. След перорално приложение, плазмените концентрации на лозартан и активният му метаболит намаляват полуксепоненциално, като времето на полуелиминиране е съответно около 2 часа и 6-9 часа. Нито лозартан, нито активният му метаболит кумулират значително в плазмата по време на лечение с дози 100 mg един път дневно.

Както жлъчната така и уринарната екскреция допринасят за елиминирането на лозартан и неговите метаболити. След перорална доза ¹⁴C-белязан лозартан при хора, около 35% от радиоактивността се открива в урината и 58% в изпражненията.

Хидрохлоротиазид:

Хидрохлоротиазид се елиминира бързо чрез бъбреците. Най-малко 64% от пероралната доза се елиминира непроменена до 24 часа. При пациенти с нормална бъбречна функция, времето на полуелиминиране е 6-8 часа, което е много по-голямо при пациенти с увредена бъбречна функция, и може да се увеличи до приблизително 20 часа при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност.



Характеристики на пациентите

Лозартан и хидрохлоротиазид комбинирани таблетки:

Плазмените концентрации на лозартан и неговия активен метаболит и абсорбцията на хидрохлоротиазид при хипертоници в старческа възраст не са значително различни от тези на хипертоници в по-млада възраст.

Лозартан:

При перорално приложение при пациенти с лека до умерена алкохолна цироза на черния дроб, плазмените концентрации на лозартан и неговия активен метаболит са били съответно, 5-пъти и 1.7-пъти по-големи от тези наблюдавани при млади мъже доброволци.

При жени хипертоници плазмените нива на лозартан са били до два пъти по-високи отколкото при мъже хипертоници, докато плазмените нива на активния метаболит не са били различни при мъже и жени.

Плазмените концентрации на лозартан не са били променени при пациенти с креатининов клирънс над 10 ml/min. В сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция, AUC (площ под кривата) за лозартан е била приблизително два пъти по-голяма при пациенти подложени на хемодиализа.

Нито лозартан нито неговият метаболит могат да бъдат отстранени чрез хемодиализа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

На базата на проведените конвенционални изследвания по отношение на обща фармакология, генотоксичност и карциногенен потенциал предклиничните данни за безопасност не показват особен риск при хора.

Токсичният потенциал на комбинацията лозартан/хидрохлоротиазид е оценена в изследвания за хронична токсичност при плъхове и кучета с продължителност до 6 месеца и промените наблюдавани при тези изследвания с лекарствената комбинация са се дължали основно на лозартановият компонент. Приложение на лозартан/хидрохлоротиазид в комбинация индуцира понижение в параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), увеличаване на урейния азот в серума, понижаване на теглото на сърцето (без наличие на хистологична корелация) и стомашно-чревни промени (лезии на мукозните мембрани, язви, ерозия, хеморагия)

Няма доказателства за тератогенност при плъхове или зайци третирани с лозартан/хидрохлоротиазид в комбинация. Фетална токсичност при плъхове е била наблюдавана когато женските плъхове са били третирани преди и по време на бременността и се е изразила в слабо нарастване на излишните ребра в F₁ поколението. Както е било наблюдавано и при самостоятелни изследвания с лозартан, когато бременни плъхове са били третирани с комбинацията лозартан/хидрохлоротиазид по време на късната бременност и/или късно са били наблюдавани фетални и неонатални странични ефекти, вкл. бременна токсичност и смърт на зародиша.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Прежелатинизирано царевично нишесте

Безводен, силициев диоксид

Магнезиев стеарат

Филмова обвивка:

Хипромелоза

Макрогол 400

Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

18 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30° C.

6.5 Данни за опаковката

ПВХ-/ПВДХ алуминиев блистер

Вилбинитан 50 mg/12.5 mg филмирани таблетки

Опаковки от 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90 и 98 филмирани таблетки

Вилбинитан 100 mg/25 mg филмирани таблетки

Опаковки от 10, 28, 30, 56, 60 и 98 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG,

Stadastrasse 2-18,

D-61118 Bad Vilbel

Германия



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20080150

20080151

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

08.08.2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Ноември 2008

