

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Разолтан Плюс 50 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Rasoltan Plus 50 mg/12,5 mg film-coated tablets

22100232
BG/МММ-4602

17-06-2019

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Разолтан Плюс 50 mg/12,5 mg филмирани таблетки: бели, кръгли, двойноизтъкнали, 8 mm филмирани таблетки, с делителна черта от двете страни, със странични черти, с надпис LH1 от едната страна.

Делителната черта служи само за улесняване на счупването на таблетката за по-лесно прегъщане, а не за да се разделя на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Разолтан Плюс е показан за лечение на есенциална хипертония при пациенти, чието кръвно налягане не е достатъчно добре контролирано с лосартан или хидрохлоротиазид, приложени самостоятелно.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Хипертония

Лосартан/хидрохлоротиазид не е предназначен за начална терапия, а при пациенти, чието кръвно налягане не е задоволително контролирано с лосартан или хидрохлоротиазид самостоятелно. Препоръчва се титриране 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 добре контролирано.

Обичайната поддържаща доза Разолтан Плюс е една таблетка Разолтан Плюс 50 mg/12,5 mg (лосартан 50 mg/хидрохлоротиазид 12,5 mg) веднъж дневно. При пациенти, които не се повлияват достатъчно от Разолтан Плюс 50 mg/12,5 mg, дозата може да се повиши на две таблетки Разолтан Плюс веднъж дневно. Максималната доза е две таблетки Разолтан Плюс.



50 mg/12,5 mg веднъж дневно. По принцип антихипертензивният ефект се постига за период от три до четири седмици след началото на терапията.

Приложение при пациенти с увредена бъбречна функция и пациенти на хемодиализа

Не е необходима корекция на началната доза при пациенти с умерено увреждане на бъбречната функция (т.е. креатининов клирънс 30 - 50 ml/min). Таблетките лосартан/хидрохлоротиазид не се препоръчват при пациенти на хемодиализа. Таблетките лосартан/хидрохлоротиазид не трябва да се прилагат при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 4.3).

Приложение при пациенти с хиповолемия

Изчерпването на обема и/или натрия трябва да се коригира преди приложението на лосартан/хидрохлоротиазид таблетки.

Приложение при пациенти с чернодробно увреждане

Разолтан Плюс е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Приложение при пациенти в старческа възраст

Обикновено корекция на дозата не се налага при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация

Приложение при деца и юноши (< 18 години)

Няма опит от приложение при деца и юноши. По тази причина, лосартан/ хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при деца и юноши.

Начин на приложение

Разолтан Плюс може да се прилага с други антихипертензивни средства.

Разолтан Плюс таблетки трябва да се приема с чаша вода.

Разолтан Плюс може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества, към вещества, производни на сульфонамидите или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Резистентна на терапия хипокалиемия или хиперкалциемия
- Тежко чернодробно увреждане; холестаза и обструктивни билиарни нарушения
- Рефрактерна хипонатриемия
- Симптоматична хиперурикемия/подагра
- Втори и трети триместър от бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Тежко бъбречно увреждане (т.е. креатининов клирънс < 30 ml/min)
- Анурия
- Едновременната употреба на Разолтан Плюс с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Лосартан

Ангиоедем

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



Хипотония и хиповолемия

Възможно е да настъпи симптоматична хипотония, особено след първата доза, при пациенти, които имат намален обем и/или изчерпване на натрий в резултат на терапия с мощни диуретици, ограничен прием на сол, диария или повръщане. Такива състояния трябва да бъдат коригирани преди приложението на Разолтан Плюс таблетки (вж. точки 4.2 и 4.3).

Електролитен дисбаланс

Електролитният дисбаланс се среща често при пациенти с бъбречно увреждане, със или без диабет, и трябва да се имат предвид. По тази причина, плазмените концентрации на калия и стойностите на креатининовия клирънс трябва да се проследяват внимателно; като особено внимателно трябва да се наблюдават пациентите със сърдечна недостатъчност и креатининов клирънс между 30 - 50 ml/min.

Не се препоръчва едновременна употреба на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки и калий-съдържащи заместители на солта, с лосартан/хидрохлоротиазид (вж. точка 4.5).

Увреждане на чернодробната функция

На базата на фармакокинетични данни, които показват значително повишени плазмени концентрации на лосартан при пациенти с цироза, Разолтан Плюс трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за леко до умерено чернодробно увреждане. Няма терапевтичен опит от приложението на лосартан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. По тази причина, Разолтан Плюс е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Увреждане на бъбречната функция

Като следствие от инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, се съобщават промени в бъбречната функция, включително и бъбречна недостатъчност (особено при пациенти, чиято бъбречна функция зависи от ренин-ангиотензин-алдостероновата система, като пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или предшестваща бъбречна дисфункция).

Както и при други лекарства, които въздействат на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, има съобщения за повишени стойности на ureята в кръвта и серумния креатинин при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен бъбреck; тези промени в бъбречната функция могат да бъдат обратими след прекратяване на терапията.

Лосартан трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен бъбреck.

Бъбречна трансплантиация

Няма опит при пациенти с насърочно извършена бъбречна трансплантиация.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациенти с първичен алдостеронизъм обикновено не се повлияват от антихипертензивни средства, които действат чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин. Ето защо, не се препоръчва употребата на Разолтан Плюс таблетки.

Исхемична болест на сърцето и мозъчно-съдова болест

Както при всички антихипертензивни средства, прекомерното спадане на кръвното налягане при пациенти с исхемична сърдечно-съдова и мозъчно-съдова болест може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Сърдечна недостатъчност

При пациенти със сърдечна недостатъчност със или без бъбречно увреждане, както и при други лекарства, които действат върху системата ренин-ангиотензин съществува риск от тежка артериална хипотония и (често пъти от остро) бъбречно увреждане.



Стеноза на аортната и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия
Както и при други вазодилататори, при пациенти, страдащи от аортна или митрална стеноза или от обструктивна хипертрофична кардиомиопатия е необходимо повишено внимание.

Етнически различия

Както се наблюдава при инхибиторите на ангиотензин-конвертирация ензим, лосартан и другите ангиотензинови антагонисти са очевидно по-малко ефикасни за понижаване на кръвното налягане при чернокожи, отколкото при нечернокожи, вероятно поради високата честота на състояния с нисък ренин при популацията на чернокожи пациенти с хипертония .

Бременност

Лечение с Разолтан Плюс не трябва да се започва по време на бременност. Освен в случаите, когато продължителната терапия с лосартан/хидрохлоротиазид се счита за жизненоважна, пациентките, които планират бременност трябва да преминат на алтернативно лечение с антихипертензивни средства, които имат доказан профил на безопасност при прилагането им по време на бременност. Когато бъде установена бременност, лечението с Разолтан Плюс трябва незабавно да бъде прекратено и ако е подходящо, да започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

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

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

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

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

Хидрохлоротиазид

Хипотония и електролитен/воден дисбаланс

Както при всички антихипертензивни терапии, при някои пациенти може да настъпи симптоматична хипотония. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за клинични признаки за воден или електролитен дисбаланс, например хиповолемия, хипонатриемия, хипохлоремична алкалоза, хипомагнезиемия или хипокалиемия, които могат да настъпят при междувременна диария или повръщане. При такива пациенти периодично през определени интервали трябва да се проследяват серумните електролити. При едематозни пациенти в горещо време може да настъпи дилуционна хипонатриемия.

Метаболитни и ендокринни ефекти

Тиазидната терапия може да увреди глукозния толеранс. Може да се наложи корекция в дозата на антидиабетните средства, включително и на инсулина (вж. точка 4.5). Латентният захарен диабет може да стане изявен по време на тиазидна терапия.

Тиазидите могат да намалят екскрецията на калций с урината и да причинят временно и слабо повишение на серумния калций. Изявената хиперкалиемия може да бъде доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм.

Приложението на тиазиди трябва да бъде прекратено преди провеждането на изследвания за паратиреоидната функция.

Повишените нива на холестерола и триглицеридите могат да бъдат свързани с тиазидни диуретици.



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

Чернодробно увреждане

Тиазидите трябва да се прилагат с внимание при пациенти с увредена чернодробна функция или прогресивно чернодробно заболяване, тъй като могат да предизвикат интракрепатална холестаза и защото леките промени във водния и електролитен баланс могат да доведат до чернодробна кома. Разолтан Плюс 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 национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ). Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при появя на подозителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рисък от рак на кожата. Подозителните 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).

Други

При пациенти, приемащи тиазиди, със или без анамнеза за алергия или бронхиална астма могат да настъпят реакции на свръхчувствителност. При прилагане на тиазиди се съобщава за обостряне или активиране на системен лупус еритематозус.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

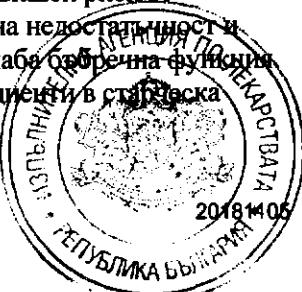
Лосартан

Съобщава се, че рифампицин и флуконазол понижават нивата на активния метаболит. Клиничните последствия от тези взаимодействия не са оценени.

Както и при други лекарствени продукти, които блокират ангиотензин II или неговите ефекти, едновременната употреба на калий-съхраняващи диуретици (например спиронолактон, триамтерен, амилорид, калиеви добавки или калий съдържащи заместители на сол, може да доведе до повишаване на серумния калий. Едновременната им употреба не се препоръчва.

Както и при други лекарствени продукти, които влияят на екскрецията на натрий, екскрецията на литий може да бъде понижена. По тази причина, серумните нива на литий трябва внимателно да се проследяват, ако литиеви соли се прилагат едновременно с ангиотензин II рецепторни антагонисти.

Когато ангиотензин II антагонисти се прилагат едновременно с НСПВС (т.е. селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалцилкова киселина в противовъзпалителни дози) и неселективни НСПВС, може да настъпи отслабване на антихипертензивния ефект. Едновременната употреба на ангиотензин II антагонисти или диуретици и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително е възможна остра бъбречна недостатъчност и повишение на серумния калий, особено при пациенти със съществуваща слаба бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага с повищено внимание, особено при пациенти в старческа



възраст. Пациентите трябва да бъдат подходящо хидратирани и да се проследява бъбречната им функция след започване на едновременната терапия, както и периодично след това.

При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция, които са лекувани с нестероидни противовъзпалителни средства, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа-2, едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти може да влоши още повече бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими.

Други вещества, които индуцират хипотония, като трициклични антидепресанти, антипсихотици, баклофен, амифостин: Едновременната употреба с тези лекарства, които понижават кръвното налягане като основен или страничен ефект, може да увеличи риска от хипотония.

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. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Хидрохлоротиазид

Когато се прилагат едновременно, следните лекарства могат да си взаимодействват с тиазидните диуретици:

Алкохол, барбитурати, наркотици или антидепресанти:

Възможно е да настъпи потенциране на ортостатична хипотония.

Антидиабетни лекарствени продукти (перорални средства и инсулин):

Лечението с тиазиди може да повлияе глукозния толеранс. Възможно е да се наложи корекция в дозировката на антидиабетния лекарствен продукт. Метформин трябва да се прилага с повишено внимание поради риска от лактатна ацидоза, предизвикана от възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с хидрохлоротиазид.

Други антихипертензивни лекарствени продукти:

Адитивен ефект.

Холестирамин и колестиполови смоли:

Абсорбцията на хидрохлоротиазид се нарушава в присъствието на анионни обменни смоли. Единични дози холестирамин или колестиполови смоли свързват хидрохлоротиазид и намаляват неговата абсорбция в стомашночревния тракт с до 85 % и 43 % съответно.

Кортикостероиди, АКТХ:

Засилено отделяне на електролити, особено хипокалиемия.

Пресорни амиини (например адреналин):

Възможен е намален отговор към пресорни амиини, но не достатъчно, че да се изключи тяхната употреба.

Недеполяризиращи скелетно-мускулни релаксанти (например тубокуарин):

Възможна е повишена реакция към мускулния релаксант.

Литий:

Диуретичните средства понижават бъбречния клирънс на литий и добавят висок риск от литиева токсичност, поради което едновременната употреба не се препоръчва.



Лекарствени продукти, използвани за лечението на подагра (пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол):

Възможно е да се наложи корекция в дозировката на урикоурични лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивото на серумната пикочна киселина. Възможно е да се наложи увеличаване на дозировката на пробенецид или сулфинпиразон. Едновременното приложение на тиазид може да увеличи честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

Антихолинергични средства (например атропин, бипериден):

Повишаване бионаличността на диуретиците от тиазиден тип чрез намаляване стомашно-чревния мотилитет и скоростта на изпразване на стомаха.

Цитотоксични средства (например циклофосфамид, метотрексат):

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

Салицилати:

В случай на високи дози салицилати, хидрохлоротиазид може да засили токсичния ефект на салицилатите върху централната нервна система.

Метилдопа:

Има отделни съобщения за хемолитична анемия, която се наблюдава при едновременната употреба на хидрохлоротиазид и метилдопа.

Циклоспорин:

Едновременното лечение с циклоспорин може да увеличи риска от хиперурикемия и усложнения от подагрозен вид.

Дигиталисови гликозиди:

Предизвиканата от тиазид хипокалиемия или хипомагнезиемия може да благоприятства настъпването на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии.

Лекарствени продукти, които се влияят от нарушения на серумния калий:

Препоръчва се периодичното проследяване на серумния калий и ЕКГ, когато лосартан/хидрохлоротиазид се прилага с лекарствени продукти, които се повлияват от нарушения на серумния калий (например дигиталисови гликозиди и антиаритмици) и със следните лекарствени продукти, индуциращи *torsades de pointes* (камерна тахикардия) - (включително някои антиаритмици), като хипокалиемията е предразполагащ фактор за *torsades de pointes* (камерна тахикардия):

- Клас Ia антиаритмици (например хинидин, хидрохинидин, дизопирамид).
- Клас III антиаритмици (например амиодарон, сotalол, дофетилид, ибутилид).
- Някои антипсихотици (например тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамемазин, сулпирид, амисулприд, тиаприд, пимозид, халoperидол, дроперидол).
- Други (например бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин интравенозно, халофантрин, мизоластин, пентамидин, терфенадин, винкамин интравенозно).

Калциеви соли:

Тиазидните диуретици могат да повишат нивата на серумния калций поради намалената екскреция. Ако трябва да се предписват калциеви добавки е необходимо да се проследяват нивата на серумния калций и съответно трябва да се коригира дозировката на калция.

Взаимодействие с лабораторни изследвания:

Поради ефектите им върху калциевия метаболизъм, тиазидите могат да окажат влияние върху изследванията на паратиреоидната функция (вж. точка 4.4).



Карбамазепин:

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

Йод-контрастни вещества:

В случай на обезводняване, предизвикано от диуретици, съществува повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при високи дози от йодния продукт.

Пациентите трябва да бъдат рехидратирани преди приложение.

Амфотерицин В (парентерално), кортикоステроиди, АКТХ, лаксативи или глициризин (съдържащ се в женското бибе):

Хидрохлоротиазид може да засили електролитния дисбаланс, особено хипокалиемията.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIRAs):

Употребата на AIIRAs не е препоръчителна по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на AIIRAs е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните доказателства относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни; все пак не може да се изключи леко повишен рисков. И макар, че няма контролирани епидемиологични данни за рискове при ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIRAs), подобни рискове могат да съществуват за този клас лекарства. Освен в случаите, когато продължаването на терапията с ангиотензин II рецепторни антагонисти се счита за жизненоважно, пациентките планиращи бременност трябва да преминат на лечение с алтернативни антихипертензивни лекарствени продукти, които имат доказан профил на безопасност при прилагане по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с Разолтан Плюс трябва незабавно да бъде прекратено и при необходимост да започне алтернативна терапия.

Известно е, че терапията с ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на втория и третия триместър от бременността предизвиква фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидроамниос, забавяне на черепната осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също точка 5.3).

При експозиция на AIIRAs от втория триместър на бременността се препоръчва изследване с ултразвук на бъбречната функция и черепа.

Кърмачета, чиито майки са приемали AIIRAs, трябва внимателно да се наблюдават за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

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

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. На базата на фармакологичния механизъм на действие, неговата употреба през втория и третия триместър може да компрометира фетоплацентарната перфузия и да причини фетални и неонатални ефекти като иктер, нарушение на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при гестационен едем, гестационна хипертония или прееклампсия, поради риск от намален плазмен обем и плацентарна хипоперфузия, без полезен ефект върху протичането 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 (AIIRAs):

Тъй като няма информация относно употребата на лосартан по време на кърмене, неговата употреба не се препоръчва и е за предпочтение 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 във високи дози причиняват интензивна диуреза и могат да потиснат отделянето на кърма. Употребата на хидрохлоротиазид по време на кърмене не се препоръчва. В случай, че хидрохлоротиазид се употребява по време на кърмене, е необходимо дозите да се поддържат възможно най-ниски.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак, при шофиране и работа с машини трябва да се има предвид, че понякога могат да настъпят замайване или сънливост при приемане на антихипертензивни средства, особено в началото на лечението или при увеличаване на дозата.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Изброените по-долу нежелани събития са класифицирани по системо-органни класове и по честота съгласно следната конвенция:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $\leq 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $\leq 1/1\,000$)

Много редки ($\leq 1/10\,000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При клинични проучвания с лосартан калиева сол и хидрохлоротиазид не са наблюдавани нежелани реакции, които да са специфични за тази комбинация. Нежеланите реакции са ограничени до тези, наблюдавани преди, при приложението на лосартан калиева сол и/или хидрохлоротиазид.

В контролирани клинични проучвания за есенциална хипертония, се съобщава единствено за замайване, като нежелана реакция, свързана с активното вещество, която се среща с по-голяма честота, отколкото при плацебо, при 1 % или повече от пациентите, лекувани с лосартан и хидрохлоротиазид.

Освен тези ефекти се съобщава и за други нежелани реакции, наблюдавани след пускане на продукта на пазара, както следва:

Хепатобилиарни нарушения

Редки: хепатит

Изследвания

Редки: хиперкалиемия, повишаване на ALT

Допълнителните нежелани реакции, наблюдавани при един от индивидуалните компоненти и които могат да бъдат потенциални нежелани реакции и при лосартан калиев хидрохлоротиазид, са както следва:



Лосартан

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: анемия, пурпурна Henoch-Schönlein, екхимоза, хемолиза

С неизвестна честота: тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

Редки: свръхчувствителност: анафилактични реакции, ангиоедем, включително оток на ларинкса и глотика, причиняващи обструкция на дихателните пътища и/или подуване на лицето, устните, фаринкса и/или езика; при някои от тези пациенти ангиоедем е съобщаван в миналото във връзка с прилагането на други лекарства, включително АСЕ инхибитори

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: анорексия, подагра

Психични нарушения

Чести: безсъние

Нечести: беспокойство, тревожност, паническо разстройство, обръканост, депресия, абнормни сънища, нарушения на съня, съниливост, нарушение на паметта

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие, замайване

Нечести: нервност, парестезия, периферна невропатия, трепор, мигрена, синкоп

С неизвестна честота: дисгеузия

Нарушения на очите

Нечести: замъглено зрение, парене/щипане в окото, конюнктивит, намалена зрителна острота

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: световъртеж, шум в ушите (тиннитус)

Сърдечни нарушения

Нечести: хипотония, ортостатична хипотония, стерналгия, стенокардия (ангина пекторис), AV блок II степен, мозъчно-съдово събитие, инфаркт на миокарда, палпитации, аритмии (предсърдно мъждане, синусова брадикардия, тахикардия, камерна тахикардия, камерно мъждане)

Съдови нарушения

Нечести: васкулит

С неизвестна честота: доза-зависими ортостатични ефекти

Респираторни, гръден и медиастинални нарушения

Чести: кашлица, инфекция на горните дихателни пътища, запушване на носа, синузит, нарушения в синусите

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

Стомашно-чревни нарушения

Чести: коремна болка, гадене, диария, диспепсия

Нечести: запек, болка в зъбите, сухота в устата, флатуленция, гастрит, повръщане

С неизвестна честота: панкреатит

Хепатобилиарни нарушения

С неизвестна честота: отклонения в чернодробната функция



Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: мускулни крампи, болка в гърба, болка в крака, миалгия

Нечести: болка в ръката, подуване на ставата, болка в коляното, мускулно-скелетна болка, болка в рамото, скованост, артралгия, артрит, коксалгия, фибромиалгия, мускулна слабост

С неизвестна честота: рабдомиолиза

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Чести: бъбречна недостатъчност и бъбречно увреждане

Нечести: ноктурия, често уриниране, инфекция на пикочните пътища

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: понижено либидо, еректилна дисфункция/импотентност

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: астения, умора, болка в гърдите

Нечести: оток на лицето, оток, треска

С неизвестна честота: грипоподобни симптоми и общо неразположение

Изследвания

Чести: хиперкалиемия, слабо понижение на хематокрита и хемоглобина, хипогликемия

Нечести: слабо повишение на нивата на ureята и серумния креатинин

Много редки: повишение на чернодробните ензими и билирубина

С неизвестна честота: хипонатриемия

Хидрохлоротиазид

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

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

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: агранулоцитоза, апластична анемия, хемолитична анемия, левкопения, пурпура, тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

Редки: анафилактична реакция

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: анорексия, хипергликемия, хиперурикемия, хипокалиемия, хипонатриемия

Психични нарушения

Нечести: безсъние

Нарушения на нервната система

Чести: цефалгия

Нарушения на очите

Нечести: преходно замъглено зрение, ксантопсия

Съдови нарушения

Нечести: некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит)



Респираторни, гръден и медиастинални нарушения

Нечести: респираторен дистрес включително пневмонит и белодробен оток

Стомашно-чревни нарушения

Нечести: сиалоаденит, спазми, дразнене на стомаха, гадене, повръщане, диария, запек

Хепатобилиарни нарушения

Нечести: иктер (интракрепатална холестаза), панкреатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: фоточувствителност, уртикария, токсична епидермална некролиза

С неизвестна честота: кожен лупус еритематозус

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: мускулни крампи

Нарушения на бъбреците и никочните пътища

Нечести: глюкозурия, интерстициален нефрит, нарушение на бъбрената функция, бъбречна недостатъчност

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: треска, замайване

Описание на избрани нежелани реакции

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/рисък за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изискава да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма налична специфична информация за лечение при предозиране на Разолтан Плюс. Лечението е симптоматично и поддържащо. Терапията с Разолтан Плюс трябва да се прекрати и пациентът да се наблюдава внимателно. Предлаганите мерки включват предизвикване на повръщане, ако лекарството е било погълнато наскоро, и коригиране на дехидратацията, нарушения електролитен баланс, чернодробната кома и хипотонията, посредством установени процедури.

Лосартан

По отношение на предозиране при хора има ограничени данни. Най-вероятните прояви на предозиране са хипотония и тахикардия; възможно е настъпване на брадикардия в резултат на парасимпатично (вагусно) стимулиране. Ако настъпи симптоматична хипотония ще бъде необходимо да се приложи поддържащо лечение.

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



Хидрохлоротиазид

Най-често наблюдаваните признаци и симптоми са изчерпване на електролитите (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратация в резултат на форсирана диуреза. Ако се приложи и дигиталис, хипокалиемията може да засили сърдечните аритмии.

Не е установено в каква степен хидрохлоротиазид се отстранява чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II рецепторни антагонисти и диуретици, ATC код: C09DA01

Лосартан-хидрохлоротиазид

Има данни, че компонентите на Разолтан Плюс имат адитивен ефект върху понижаването на кръвното налягане, като понижават кръвното налягане в по-голяма степен, отколкото всеки компонент поотделно. Смята се, че този ефект е резултат от допълващите се действия на двата компонента. Освен това, в резултат на диуретичния си ефект, хидрохлоротиазид засилва активността на плазмения ренин, увеличава секрецията на алдостерон, намалява серумния калий и повишава нивата на ангиотензин II. Приложението на лосартан блокира всички физиологично обусловени действия на ангиотензин II и чрез инхибиране на алдостерон може да намали свързаната с диуретика загуба на калий.

Доказано е, че лосартан има лек и преходен урикуричен ефект. Има данни, че хидрохлоротиазид предизвиква умерено увеличаване на пикочната киселина; комбинацията от лосартан и хидрохлоротиазид показва тенденция към намаляване на предизвиканата от диуретика хиперурикемия.

Антихипертензивният ефект на Разолтан Плюс се поддържа за период от 24 часа. При клинични проучвания продължаващи най-малко една година, антихипертензивният ефект се запазва при продължителна терапия. Въпреки значителното понижение на кръвното налягане, приложението на Разолтан Плюс не е имало клинично значим ефект върху сърдечната честота. При клинични проучвания, след 12-седмична терапия с 50 mg лосартан/12,5 mg хидрохлоротиазид, най-ниските стойности на измереното в седнало положение диастолно кръвно налягане са понижени средно с до 13,2 mmHg.

Разолтан Плюс е ефикасен за понижаване на кръвното налягане при мъже и жени, чернокожи и нечернокожи, както и при по-млади (< 65 години) пациенти и пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) при всички степени на хипертония.

Лосартан

Лосартан е синтетично произведен перорален ангиотензин-II рецепторен (тип AT₁) антагонист. Ангиотензин II, който е мощен вазоконстриктор, е основният активен хормон на системата ренин-ангиотензин и важен определящ фактор в патофизиологията на хипертонията. Ангиотензин II се свързва с AT₁ рецептора, който се намира в редица тъкани (например съдовата гладка мускулатура, надбъбречната жлеза, бъбреците и сърцето) и предизвиква няколко важни биологични действия, включително вазоконстрикция и освобождаване на алдостерон. Ангиотензин II също така стимулира пролиферацията на клетките на гладката мускулатура.

Лосартан селективно блокира AT₁ рецептора. *In vitro* и *in vivo* лосартан и неговият метаболит Е-3174 блокират всички значими действия на ангиотензин II, независимо от източника или пътя на неговия синтез.



Лосартан няма агонистичен ефект, нито блокира други хормонални рецептори или йонни канали, които са важни за регулиране на сърдечносъдовата дейност. Освен това, лосартан не инхибира ACE (кининаза II), ензимът, който разгражда брадикинин. Следователно, по този начин няма увеличаване на медиираниите от брадикинин нежелани реакции.

По време на приложението на лосартан, отстраняването на отрицателната обратна връзка на ангиотензин II по отношение на секрецията на ренин води до засилване на активността на плазмения ренин (PRA). Повишаването на PRA води до повишаване на ангиотензин II в плазмата. Въпреки тези повишения, антихипертензивната активност и потискането на концентрациите на алдостерон в плазмата се задържат, което показва ефективно блокиране на ангиотензин II рецептора. След прекратяване на приема на лосартан, PRA и ангиотензин II спадат в срок от 3 дни до изходните стойности.

Както лосартан, така и неговият основен активен метаболит имат много по-голям афинитет към AT₁ рецептора, отколкото към AT₂ рецептора. Активният метаболит е 10 до 40 пъти по-активен от лосартан, изчислено спрямо теглото.

В проучване, специално предназначено за оценка на честотата на кашлица при пациенти, лекувани с лосартан, в сравнение с пациенти, лекувани с ACE инхибитори, честотата на кашлица, съобщавана от пациенти, приемащи лосартан или хидрохлоротиазид е била подобна или значително по-малка, отколкото при пациенти, лекувани с ACE инхибитор. Освен това, в общ анализ на 16 двойно-слепи клинични проучвания при 4 131 пациенти, честотата на спонтанно съобщаваните случаи на кашлица при пациенти, лекувани с лосартан, е била подобна (3,1 %) на тази при пациентите, лекувани с плацебо (2,6 %) или с хидрохлоротиазид (4,1 %), докато честотата при ACE инхибиторите е 8,8 %.

При пациенти с хипертония без диабет и с протеинурия, приложението на лосартан калий значително намалява протеинурията, частичната екскреция на албумин и IgG. Лосартан поддържа скоростта на гломерулната филтрация и намалява филтрираната фракция. Обикновено лосартан води до намаляване на нивото на пикочната киселина в серума (обикновено < 0,4 mg/dl), което е постоянно при хронично лечение.

Лосартан няма ефект върху автономните рефлекси и не упражнява продължителен ефект върху плазмения норепинефрин.

При пациенти с левокамерна недостатъчност, приложението на лосартан в дози 25 mg и 50 mg води до положителни хемодинамични и неврохормонални ефекти, които се характеризират с повишаване на сърдечния индекс и намаляване на вклиреното пулмо-калиярно налягане, системната съдова резистентност, средното системно артериално налягане и сърдечната честота, както и съответно намаление на циркулиращите нива на алдостерон и норепинефрин. Появата на хипотония е дозозависима при тези пациенти със сърдечна недостатъчност.

Проучвания при хипертония

В контролирани клинични проучвания, приложението на лосартан веднъж дневно при пациенти с лека до умерена степен на есенциална хипертония води до статистически значимо понижаване на систоличното и диастоличното кръвно налягане. Стойностите на кръвното налягане, измерени 24 часа след прилагане на дозата и отнесени към измерените 5 - 6 часа след дозата показват понижение на кръвното налягане за период от 24 часа при запазване на естествения денонощен ритъм. Понижението на кръвното налягане в края на интервала на дозиране е 70 - 80 % от ефекта, наблюдаван 5 - 6 часа след дозата.

Спирането на лосартан при пациенти с хипертония не е довело до рязко покачване на кръвното налягане (ребаунд). Въпреки изразеното понижение на кръвното налягане, лосартан няма клинично значим ефект върху сърдечната честота.



Лосартан е еднакво ефикасен при мъже и жени, при по-млади (под 65 години) пациенти и при пациенти в старческа възраст с хипертония.

Проучване LIFE

Проучването LIFE „Приложение на лосартан за крайно понижение при хипертония” (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) е рандомизирано, тройно-сляпо, активно-контролирано проучване при 9 193 пациенти с хипертония на възраст между 55 и 80 години с доказана посредством ЕКГ левокамерна хипертрофия. Пациентите са рандомизирани на лосартан 50 mg веднъж дневно или атенолол 50 mg веднъж дневно. Ако прицелното кръвно налягане ($< 140/90 \text{ mmHg}$) не е било постигнато, първо се добавя хидрохлоротиазид (12,5 mg), а след това при необходимост дозите на лосартан или атенолол се повишават до 100 mg веднъж дневно. При нужда са добавяни и други антихипертензивни средства, с изключение на ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти или бета-блокери, за да се достигне прицелното кръвно налягане.

Средната продължителност на проследяването е 4,8 години.

Първичната крайна точка е съставна и включва сърдечносъдовата заболяваемост и смъртност, измерени чрез намалението на комбинираната честота на сърдечносъдова смърт, инсулт и инфаркт на миокарда. Кръвното налягане е значително понижено и в двете групи до сходни нива. Лечението с лосартан води до намаляване на риска с 13,0 % ($p = 0,021$, 95 % доверителен интервал 0,77 - 0,98) в сравнение с атенолол при пациенти, които достигат първичната съставна крайна точка. Това се дължи главно на намаляване на честотата на инсулт. Лечението с лосартан намалява риска от инсулт с 25 % в сравнение с атенолол ($p = 0,001$ 95 % доверителен интервал 0,63 - 0,89). Честотите на сърдечносъдова смърт и инфаркт на миокарда не се различават значително между групите на лечение.

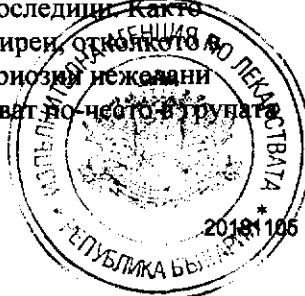
ONTARGET, VA NEPHRON-D и ALTITUDE изпитване

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 сърдечносъдова или мозъчносъдова 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 сърдечносъдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбречите 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 сърдечносъдови 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, сърдечносъдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечносъдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.



Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът на антихипертензивно действие на тиазидните диуретици не е напълно известен. Тиазидите влияят върху бъбречните тубулни механизми на електролитната реабсорбция, като директно увеличават екскрецията на натрий и хлор в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид намалява плазмения обем, увеличава плазмената ренинова активност и увеличава секрецията на алдостерон, с последващо увеличение на калий в урината и загуба на бикарбонати, и намаление на серумния калий. Връзката ренин-алдостерон се медира от ангиотензин II и затова едновременното приложение на ангиотензин II рецепторен антагонист показва тенденция към намаляване загубата на калий, свързана с тиазидните диуретици.

След перорално приложение, диурезата започва до 2 часа, достига своя пик след около 4 часа и продължава около 6 до 12 часа, като 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 случаи на БКК и 8 629 случаи на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулативно $\geq 50\ 000\ mg$) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случаи на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на преби, 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 перорално приложение, лосартан се абсорбира добре и претърпява метаболизъм на първо преминаване (first-pass), като образува активен кисел карбокси метаболит и други неактивни метаболити. Системната бионаличност на таблетките лосартан е приблизително 33 %. Средните максимални концентрации на лосартан и неговия активен метаболит се достигат съответно за 1 час и за 3 - 4 часа. Не се наблюдава клинично значим ефект върху профила на плазмена концентрация на лосартан, когато лекарството се приема със стандартна храна.

Разпределение

Лосартан

Както лосартан, така и активният му метаболит се свързват $\geq 99\%$ с плазмените протеини, основно албумин. Обемът на разпределение на лосартан е 34 литра. Изследвания при пътлове показват, че лосартан преминава слабо, ако изобщо преминава, кръвно-мозъчната бариера.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид преминава плацентарната, но не и кръвно-мозъчната бариера, и се екскретира в кърмата.

Биотрансформация

Лосартан



Около 14 % от интравенозно или перорално приложената доза лосартан се преобразува в неговия активен метаболит. След перорално и интравенозно приложение на ^{14}C -белязан лосартан калий, циркулиращата плазмена радиоактивност се дължи главно на лосартан и неговия активен метаболит. Минимално превръщане на лосартан в неговия активен метаболит се наблюдава при около един процент от изследваните пациенти.

Освен активния метаболит, се образуват и неактивни метаболити, включително два основни метаболита, които се образуват от хидроксилиране на бутиловата странична верига, и един второстепенен метаболит - N-2 тетразол глюкуронид.

Елиминиране

Лосартан

Плазменият клирънс на лосартан и неговия активен метаболит са съответно около 600 ml/min и 50 ml/min. Бъбречният клирънс на лосартан и неговия активен метаболит са съответно около 74 ml/min и 26 ml/min. Когато лосартан се прилага перорално, около 4 % от дозата се екскретира в непроменен вид в урината, а около 6 % от дозата се екскретира в урината под формата на активен метаболит. Фармакокинетиката на лосартан и неговия активен метаболит е линейна при перорално приложение на лосартан калий в дози до 200 mg.

След перорално приложение, плазмените концентрации на лосартан и неговия активен метаболит намаляват полиеекспоненциално с терминален полуживот около 2 часа и 6 - 9 часа съответно. При приложение на доза от 100 mg веднъж дневно, нито лосартан, нито неговият активен метаболит кумулират значително в плазмата.

Както жълчната, така и уринарната екскреция допринасят за елиминирането на лосартан и неговите метаболити.

След пероралното приложение на доза от ^{14}C -белязан лосартан при хора, около 35 % от радиоактивността се открива в урината и 58 % във феца.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид не се метаболизира, а се елиминира бързо през бъбреците. При проследяване на плазмените концентрации в продължение на най-малко 24 часа е установено, че плазменият полуживот варира между 5,6 и 14,8 часа. Не по-малко от 61 процента от перорално приложената доза се елиминира в непроменен вид до 24 часа.

Характеристики на пациентите

Лосартан-хидрохлоротиазид

Плазмените концентрации на лосартан и неговия активен метаболит, и абсорбцията на хидрохлоротиазид при пациенти в старческа възраст с хипертония не се различават значително от тези при млади хипертоници.

Лосартан

След перорално приложение при пациенти с лека до умерена алкохолна цироза на черния дроб, плазмените концентрации на лосартан и неговия активен метаболит са съответно 5 пъти и 1,7 пъти по-високи от тези, наблюдавани при млади доброволци.

Фармакокинетични проучвания показват, че AUC на лосартан при здрави мъже индивиди с японски произход и тези, които не са японци не се различава. Въпреки това, AUC на метаболита на карбоксилната киселина (E-3174) явно се отличава между двете групи, с приблизително 1,5 пъти по-висока експозиция при индивиди с японски произход, отколкото при тези, които не са японци. Клиничното значение на тези резултати не е известно.

Нито лосартан, нито неговия активен метаболит могат да бъдат отстранени чрез хемодиализа.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания, проучванията за генотоксичност и карциногенен потенциал. Токсичният потенциал на комбинацията лосартан/хидрохлоротиазид е оценен при проучвания за хронична токсичност с продължителност до шест месеца при пълхове и кучета след перорално приложение, и промените, наблюдавани при тези изпитвания с комбинацията, се дължат главно на компонента лосартан. Приложението на комбинацията лосартан/хидрохлоротиазид индуцира понижаване на показателите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), повишаване на уреиния-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 пълхове или зайци, лекувани с комбинацията лосартан/хидрохлоротиазид. Фетална токсичност при пълхове, изразяваща се в леко увеличаване на броя на ребрата при поколение F1, е отбелязана, когато женските са третирани преди и по време на гестационния период. Както се наблюдава при изпитвания само с лосартан, нежелани фетални и неонатални ефекти, включително бъбречна токсичност и смърт на плода, са настъпили, когато бременни пълхове са третирани с комбинацията лосартан/хидрохлоротиазид през късния гестационен период и/или периода на лактация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро

Манитол (E421)
Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Повидон (K-30)
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза (3cP, 50cP)
Хидроксипропилцелулоза
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 400

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Блистер:

Да се съхранява под 25°C.

Опаковка за таблетки:

Да се съхранява под 30°C.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер (PVC/PVDC/алуминий) и HDPE опаковка за таблетки с LDPE капачка.

Блистер: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 или 100 филмирани таблетки.

Опаковка за таблетки: 100, 250 или 500 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegi 76-78

220 Hafnafjörður

Исландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20100232

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

Дата на първо разрешаване: 01.04.2010 г.

Дата на последно подновяване: 09.03.2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11.11.2018

