

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ДОПОЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕНАТА
 кратка характеристика на продукта - Приложение 1
 Към Рег. № 20050/137
 Разрешение № B6/M7/M6-12020
 Делителна черта 28-02-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лориста Н 50 mg/12,5 mg филмирани таблетки
 Lorista H 50 mg/12,5 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие:

| | |
|---------|-------------------------|
| | Lorista H 50 mg/12,5 mg |
| лактоза | 59,98 mg |

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

филмирана таблетка

Лориста Н 50 mg/12,5 mg филмирани таблетки: жълти, овални, леко двойнизпъкнали таблетки с делителна черта от едната страна.

Делителната черта не е предназначена за счупване на таблетката.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични индикации

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Хипертония

Комбинацията лосартан и хидрохлоротиазид не е предназначена за начална терапия, а е за пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано от монотерапия с лосартан калий или хидрохлоротиазид.

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 контролирано.

Обичайната поддържаща доза лосартан/хидрохлоротиазид е една таблетка Лориста Н (лосартан 50 mg/ хидрохлоротиазид 12,5 mg) веднъж дневно. За пациенти, които не отговарят адекватно на Лориста Н, дозировката може да се повиши на една таблетка Лориста HD (лосартан 100 mg/хидрохлоротиазид 25 mg) веднъж дневно.

Максималната доза е една таблетка Лориста HD веднъж дневно. Като цяло антихипертензивният ефект се постига в рамките на три до четири седмици от започване на лечението. Лориста HD (лосартан 100 mg/хидрохлоротиазид 25 mg) е подходящ за пациенти с титрирана доза до 100 mg Лориста, които се нуждаят от допълнителен контрол на кръвното налягане.



Употреба при пациенти с бъбречна недостатъчност и пациенти на хемодиализа

Не е необходима промяна на началната доза при пациенти с лека бъбречна недостатъчност (т.е. креатининов клирънс 30-50 ml/min). Таблетките лосартан и хидрохлоротиазид не се препоръчват при пациенти на хемодиализа. Таблетките лосартан/хидрохлоротиазид не трябва да се използват при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (т.е. креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 4.3).

Употреба при пациенти с намален интраваскуларен обем

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

Употреба при пациенти с чернодробно увреждане

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

Употреба при старческа възраст

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

Педиатрична популация

Няма опит от клинични изпитвания с деца и юноши (< 18 години). Следователно лосартан/хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при деца и юноши.

Начин на приложение

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

Лориста Н трябва да се приема с чаша вода.

Лориста Н може да се прилага със или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към лосартан, към вещества, производни на сулфонамидите (като хидрохлоротиазид) или към което и да е от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Терапевтично резистентна хипокалиемия или хиперкалцемия;
- Тежко чернодробно нарушение; холестаза и билиарни обструктивни нарушения;
- Рефрактерна хипонатриемия;
- Симптоматична хиперурикемия/подагра;
- 2^{ра} и 3^{та} триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6);
- Тежко бъбречно нарушение (напр. креатининов клирънс < 30 ml/min);
- Анурия;
- Едновременната употреба на Лориста Н 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 предпазни мерки при употреба

Лосартан

Ангиоедем

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

Хипотония и намаление на интраваскуларния обем

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



таблетките лосартан/ хидрохлоротиазид (вж. точки 4.2. и 4.3.).

Електролитен дисбаланс

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

Едновременното приложение на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, калий-съдържащи заместители на солта или други лекарства, които могат да повишат серумния калий (напр. продукти, съдържащи триметоприм) заедно с лосартан не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Увреждане на чернодробната функция

На базата на фармакокинетични данни, които показват значително повишение на плазмените концентрации на лосартан при пациенти с цироза, лосартан/ хидрохлоротиазид трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за леко до средно чернодробно увреждане. Няма терапевтичен опит за употребата на лосартан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Следователно лосартан/ хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Увреждане на бъбречната функция:

Съобщени са промени в бъбречната функция, включително и бъбречна недостатъчност, като следствие от инхибицията на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (най-вече при пациенти, чиято бъбречна функция зависи от системата ренин-ангиотензин-алдостерон, като такива с тежка сърдечна недостатъчност или предварително съществуващо бъбречно нарушение). Подобно на други лекарства, които повлияват системата ренин-ангиотензин-алдостерон е съобщено повишение на кръвната урея и серумния креатинин при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или със стеноза на артерията на единствен бъбрек; тези промени на бъбречната функция може да са обратими при прекратяване на лечението. Лосартан трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или със стеноза на артерията на единствен бъбрек.

Бъбречна трансплантация

Няма опит при пациенти с неотдавнашна бъбречна трансплантация.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм обикновено не отговарят на антихипертензивни медикаменти, действащи чрез потискане на ренин-ангиотензин системата. Поради това използването на таблетки лосартан/ хидрохлоротиазид не се препоръчва.

Коронарно сърдечно заболяване и цереброваскуларна болест

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

Сърдечна недостатъчност

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

Стеноза на аортна и митрална клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

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

Расови различия

Както е наблюдавано при инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, лосартан и другите антагонисти на ангиотензина са очевидно по-малко ефективни за намаляване на



кръвното налягане при чернокожи, отколкото при не-чернокожи, вероятно поради по-голямото преобладаване на състояния на намален ренин в популацията на чернокожи с хипертония.

Бременност

АПРБ не трябва да се започват по време на бременност. Освен в случай когато терапията се счита за крайно необходима, пациентките планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с АПРБ трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е уместно, трябва да се започне алтернативна терапия (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 всяка антихипертензивна терапия, при някои пациенти може да се появи симптоматична хипотония. Пациентите следва да се наблюдават за клинични признаци на електролитен или воден дисбаланс, напр. хиповолемия, хипонатриемия, хипохлоремична алкалоза, хипомагнезиемия или хипокалиемия, които може да се появят при междувременна диария или повръщане. При такива пациенти трябва да се извършва периодично определяне на електролитите през подходящи интервали. Дилуционна хипонатриемия може да възникне при едематозни пациенти в горещо време.

Метаболитни и ендокринни ефекти

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

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

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

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

Чернодробно увреждане

Тиазидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като може да причини интрахепатална холестаза и след това малки колебания във водния и електролитния баланс може да ускорят появата на чернодробна кома.

Лосартан/хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане



(вж. точки 4.3 и 5.2).

Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския 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 поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата.

Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

Остра респираторна токсичност

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

Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Сулфонамидите или лекарствата, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват в началото остро понижаване на зрителната острота или очна болка, и обикновено се появяват в рамките на часове до седмици от началото на лечението. Нелекуваната, остра, закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрение. Първичното лечение е, да се спре приема на хидрохлоротиазид, колкото е възможно по-скоро. Навремененото лечение или хирургична интервенция може да се наложи да се обмислят, ако вътреочното налагане остава неконтролирано. Рисковите фактори за развиване на остра закритоъгълна глаукома може да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилини.

Други

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

Помощни вещества

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство (вж. точка 6.1).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лосартан

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

Както и при други лекарства, които блокират ангиотензин II или неговите ефекти, едновременното приложение на лекарства, които задържат калий (напр. спиронолактон,



триамтерен, амилорид), калиеви добавки, заместители на готварската сол, съдържащи калий, или други лекарства, които могат да повишат серумния калий (напр. продукти, съдържащи триметоприм) може да доведе до увеличение на серумния калий. Едновременното приложение не се препоръчва.

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

Когато ангиотензин II антагонисти се прилагат едновременно с НСПВС (т.е. селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози и неселективни НСПВС), може да се настъпи отслабване на антихипертензивния ефект. Едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти или диуретици и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможност от остра бъбречна недостатъчност, и повишаване на серумния калий, особено при пациенти с незадоволителна преди това бъбречна функция. Комбинацията следва да се прилага внимателно, особено в старческа възраст. Пациентите следва да бъдат адекватно оводнявани и трябва да се обърне внимание на бъбречната функция след започване на едновременно лечение, както и периодично след това.

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

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

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

Хидрохлоротиазид

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

Алкохол, барбитурати, наркотици или антидепресанти:

Може да възникне потенциране на ортостатична хипотония.

Антидиабетни лекарства (перорални лекарства и инсулин):

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

Други антихипертензивни лекарства:

Адитивен ефект.

Холестирамин и холестиполови смоли:

Абсорбцията на хидрохлоротиазид се нарушава при наличието на аниони обменни смоли. Единична доза холестирамин или холестиполова смола свързва хидрохлоротиазид и оседва



абсорбцията му от гастроинтестиналния тракт с до 85 и 43 процента, съответно.

Кортикостероиди, АСТН:

Ускорено отделяне на електролитите, най-често хипокалиемия.

Катехоламини (напр. адреналин):

Възможно е намаляване на реакцията към пресорните амини, но не достатъчно, за да се изключи едновременната им употреба.

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

Възможно е повишена чувствителност към мускулни релаксанти.

Литий:

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

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

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

Антихолинергични продукти (напр. атропин, бипериден):

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

Цитотоксични продукти (напр. циклофосфамид, метотрексат):

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

Салицилати:

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

Метилдопа:

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

Циклоспорин:

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

Дигиталисови гликозиди:

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

Лекарствени продукти, повлиявани от смущения в серумния калий:

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

- Клас Ia противоаритмични (напр. хинидин, гидрохинидин, дизопирамид).



- Клас III противоаритмични (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид).
- Някои антипсихотични (напр. тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циаемеазин, сулприд, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол).
- Други (напр. бепридил, цисаприд, дифеманил, еритромицин i.v., халофантрин, мизоластин, пентамидин, терфанадин, винкамин i.v.)

Калциеви соли:

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

Повлияване на лабораторните/лекарствените изследвания:

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

Карбамазетин:

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

Йодно-контрастни вещества:

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

Амфотерицин В (парентерален), кортикостероиди, АСТН, лаксативи или глициризин (вещество, което се изолира от сладка напрат):

Хидрохлоротиазид може да засили електролитния дисбаланс, особено хипокалиемията.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност:

Ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРБ):

Употребата на АПРБ не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АПРБ е противопоказана по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE-инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни, но леко повишение на риска, обаче не може да се изключи. Макар че няма контролирани епидемиологични данни за риска при ангиотензин II рецепторни инхибитори (АПРБ), подобен риск може да съществува и за този клас лекарства. Освен в случай, че терапията се счита за крайно необходима, пациентките, планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с АПРАs трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е необходимо трябва да се започне алтернативна терапия. Известно е, че експозиция с АПРБ през втория и третия триместър индуцира фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (Вижте точка 5.3.).

Ако експозицията на АПРБ е настъпила през втория триместър на бременността, се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа.

Новородени, чиито майки са приемали АПРБ трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

Има ограничен опит от употреба на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през



първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му по време на втория и третия триместър може да компрометира фето-плацентарната перфузия и могат да настъпят фетални и неонатална ефекти, като жълтеница, нарушение на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при гестационен оток, гестационна хипертония или прееклампсия, поради риск от намаляване на плазмения обем и плацентарната хипоперфузия, без благоприятен ефект върху хода на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки ситуации, когато друго лечение не може да бъде използвано.

Кърмене:

Ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРБ):

Тъй като не е налична информация по отношение на използването на лосартан/хидрохлоротиазид по време на кърмене, лосартан/хидрохлоротиазид не се препоръчва и е за предпочитане 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 майчината кърма в малки количества. Тиазидите в по-високи дози, водещи до интензивна диуреза, може да възпрепятстват отделянето на кърма. Използването на Лориста Н по време на кърмене не се препоръчва. Ако Лориста Н се използва по време на кърмене, трябва да се използва най-ниската възможна доза.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Много чести: $\geq 1/10$

Чести: $\geq 1/100, < 1/10$

Нечести: $\geq 1/1\ 000, \leq 1/100$

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

Много редки: $\leq 1/10\ 000$

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

При клинични изследвания с лосартан калий и хидрохлоротиазид, не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции, които да са специфични за тази комбинация.

Нежеланите реакции са били ограничени до тези, съобщавани преди за лосартан калий и/или хидрохлоротиазид.

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

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

| Системно-органичен клас | Нежелана реакция | Честота |
|-------------------------|------------------|---------|
|-------------------------|------------------|---------|



| | | |
|---------------------------|----------------------------------|-------|
| Хепато-билиарни нарушения | Хепатит | редки |
| Изследвания | Хиперкалиемия, повишаване на ALT | редки |

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

Лосартан

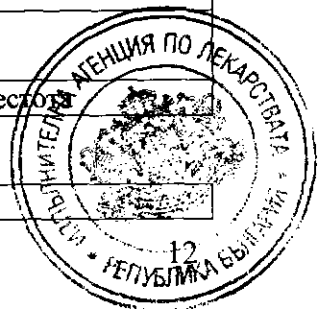
| Системно-органен клас | Нежелана реакция | Честота |
|--|--|----------------------|
| Нарушения на кръвоносната и лимфна системи | Анемия, пурпура на Henoch-Schönlein, екхимоза, хемолиза | нечести |
| | Тромбоцитопения | с неизвестна честота |
| Сърдечни нарушения | Хипотензия, ортостатична хипотензия, стерналгия, стенокардия, AV блок II степен, цереброваскуларно събитие, инфаркт на миокарда, палпитация, аритмии (предсърдно трептене, синусова брадикардия, тахикардия, камерна тахикардия, камерно мъждене) | нечести |
| Нарушения на ухото и лабиринта | Вертиго, шум в ушите | нечести |
| Нарушения на окото | Замъглено зрение, парене/смъдене в окото, конюнктивит, понижена зрителна острота | нечести |
| Стомашно-чревни нарушения | Коремна болка, гадене, диария, диспепсия | чести |
| | Запек, зъбна болка, сухота в устата, газове в корема, гастрит, повръщане, запек | нечести |
| | Панкреатит | с неизвестна честота |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Астения, умора, болка в гърдите | чести |
| | Оток на лицето, оток, треска | нечести |
| | Грипо-подобни симптоми, обща отпадналост | с неизвестна честота |
| Хепато-билиарни смущения | Аномалии в чернодробната функция | с неизвестна честота |
| Нарушения на имунната система | Свръхчувствителност, анафилактични реакции, ангиоедем, включително подуване на ларинкса и езика, предизвикващо обструкция на дихателните пътища, и/или подуване на лицето, устните, фаринкса и/или езика; при някои от тези пациенти ангиоедем е бил докладван в миналото във връзка с приложение на други лекарства, включително ACE-инхибитори | редки |



| | | |
|---|--|----------------------|
| Нарушения на метаболитизма и храненето | Анорексия, подагра | нечести |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Мускулен спазъм, болка в гърба, болка в крака, миалгия | чести |
| | Болка в ръката, подуване на ставата, болка в коляното, костно-мускулна болка, болка в рамото, схващане, артралгия, артрит, коксалгия, фибромиалгия, мускулна слабост | нечести |
| | Рабдомиолиза | с неизвестна честота |
| Нарушения на нервната система | Главоболие, замаяване | чести |
| | Нервност, парестезия, периферна невропатия, тремор, мигрена, синкоп | нечести |
| | Дисгеузия | с неизвестна честота |
| Психични нарушения | Безсъние | чести |
| | Тревожност, паническо разстройство, объркване, депресия, патологични сънища, нарушения на съня, сънливост, увредена памет | нечести |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | Бъбречно увреждане, бъбречна недостатъчност | чести |
| | Никтурия, често уриниране, инфекция на пикочните пътища | нечести |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | Понижено либидо, еректилна дисфункция/импотентност | нечести |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Кашлица, инфекция на горните дихателни пътища, запушване на носа, синусит, нарушения в синусите | чести |
| | Фарингеален дискомфорт, фарингит, ларингит, диспнея, бронхит, епистаксис, ринит, респираторна конгестия | нечести |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Алоpecia, дерматит, суха кожа, еритема, зачервяване, фоточувствителност, сърбеж, обрив, уртикария, изпотяване | нечести |
| Съдови нарушения | Васкулит | нечести |
| | Дозо-зависими ортостатични ефекти | с неизвестна честота |
| Изследвания | Хиперкалиемия, леко понижени хематокрит и хемоглобин, хипогликемия | чести |
| | Леко повишаване в серумните нива на урея и креатинин | нечести |
| | Повишаване на чернодробните ензими и билирубин | много редки |
| | Хипонатриемия | с неизвестна честота |

Хидрохлоротиазид

| | | |
|-----------------------|------------------|---------|
| Системно-органен клас | Нежелани реакции | Честота |
|-----------------------|------------------|---------|



| | | |
|---|--|----------------------|
| Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи) | Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином) ¹ | с неизвестна честота |
| Нарушения на кръвоносната и лимфна системи | Агранулоцитоза, апластична анемия, хемалитична анемия, левкопения, пурпура, тромбоцитопения | нечести |
| Нарушения на имунната система | Анафилактична реакция | редки |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Анорексия, хипергликемия, хиперурикемия, хипокалиемия, хипонатриемия | нечести |
| Психични нарушения | Безсъние | нечести |
| Нарушения на нервната система | Цефалгия | чести |
| Нарушения на окото | Преходно замъглено зрение, ксантопсия | нечести |
| | Остра миопия | с неизвестна честота |
| | Остра закритоъгълна глаукома | с неизвестна честота |
| | Хороидален излив | с неизвестна честота |
| Съдови нарушения | Некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит) | нечести |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Респираторен дистрес, включително пневмонит и белодробен оток | нечести |
| | Остър респираторен дистрес синдром (ОРДС) (вж. точка 4.4) | много редки |
| Стомашно-чревни нарушения | Сиалоаденит, спазми, стомашно дразнене, гадене, повръщане, диария, запек | нечести |
| Хепато-билиарни смущения | Иктер (интрахепатална холестаза), панкреатит | нечести |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Фоточувствителност, уртикария, токсична епидермална некролиза | нечести |
| | Кожен лупус еритематодес | с неизвестна честота |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Мускулни спазми | нечести |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | Глюкозурия, интерстициален нефрит, бъбречна дисфункция, бъбречна недостатъчност | нечести |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Треска, замайване | нечести |

¹ 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 лекарствен продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез



Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

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

Лосартан

Има ограничени данни по отношение предозиране на лосартан при хора. Най-вероятната проява на предозиране би била хипотензия и брадикардия; брадикардията може да е в резултат на парасимпатикусово (вагусово) стимулиране. Ако се развие симптоматична хипотония, трябва да се започне поддържащо лечение.

Нито лосартан, нито активният метаболит могат да се отстранят с хемодиализа.

Хидрохлоротиазид

Най-честите наблюдавани признаци и симптоми са тези причинени от намаляване на електролитите (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратация като резултат от прекомерна диуреза. Ако се приложи и дигиталис, хипокалиемията може да предизвика сърдечни аритмии.

Не е установена степента, до която хидрохлоротиазид се отстранява с хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: комбинация съдържаща ангиотензин II рецепторен антагонист и тиазиден диуретик АТС код: C09DA01.

Лориста Н 50 mg/12,5 mg е комбинация с фиксирани дози от лосартан и хидрохлоротиазид.

Лосартан-Хидрохлоротиазид

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

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



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

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

Лосартан

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

Ангиотензин II, мощен вазоконстриктор, е основен активен хормон на системата ренин/ангиотензин и е основен определящ фактор в патофизиологията на хипертонията. Ангиотензин II се свързва с AT1 - рецептора, който се намира в много тъкани (напр. васкуларната гладка мускулатура, надбъбречната жлеза, бъбреците и сърцето) и предизвиква важни биологични действия, включително вазоконстрикция и отделяне на алдостерон. Също така, ангиотензин II стимулира пролиферацията на клетките на гладката мускулатура. Лосартан селективно блокира AT1 рецептора. *In vitro* и *in vivo* лосартан и неговият физиологично активен карбоксилен метаболит (E-3174) блокират всички действия на ангиотензин II, независимо от източника и пътя на синтеза.

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

По време на приложение на лосартан, премахването на ангиотензин II негативното въздействие върху рениновата секреция води до повишаване на плазмената ренинова активност (PRA). Повишаването на PRA води до повишаване на ангиотензин II в плазмата. Въпреки тези повишения, антихипертензивният ефект и потискането на плазмените концентрации алдостерон се поддържат, показвайки ефективна блокада на ангиотензин II рецептора. След прекъсване на лосартан, PRA стойностите на ангиотензин II спадат до 3 дни до изходните стойности.

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

В едно проучване, специално предназначено за оценка на честотата на кашлица при пациенти, лекувани с лосартан, в сравнение с пациентите, лекувани с ACE инхибитори, честотата на кашлицата, отчетена от пациентите, получаващи лосартан или хидрохлоротиазид е подобна и е значително по-малко, отколкото при пациентите, лекувани с ACE инхибитор. В допълнение, по-цялостен анализ на 16 двойно-слепи клинични проучвания при 4131 пациенти, честотата на спонтанни съобщения за кашлица при пациенти, лекувани с лосартан е подобна (3,1%) с тази на пациентите, лекувани с плацебо (2,6%) или хидрохлоротиазид (4,1 %), докато честотата с ACE инхибитори е била 8,8%.

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

Лосартан няма ефект върху автономните рефлексии и няма продължителен ефект върху



плазмения норепинефрин.

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

Хипертонични изпитвания

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

Спирането на лосартан, при хипертонични пациенти, не е водело до рязко възстановяване на кръвното налягане (рибаунд). Независимо от значителното намаляване на кръвното налягане, прилагането на лосартан не е оказало клинично значим ефект върху сърдечната честота. Лосартан е еднакво ефективен за мъже и жени, за по-млади (под 65 години) и по-стари хипертоници.

Изпитване LIFE

Изпитването Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) е било рандомизирано, тройно-сляпо, активно контролирано проучване при 9193 хипертоници на възраст между 55 и 80 години с ЕКГ-документирана лявокамерна хипертрофия. Пациентите се рандомизират да получават веднъж дневно лосартан 50 или веднъж дневно ателолол 50 mg. Ако желаното кръвно налягане (< 140/90 mmHg) не е било постигнато, първо е прибавян хидрохлоротиазид (12,5 mg) и при нужда след това е увеличавана дозата на лосартан или ателолол на 100 mg веднъж дневно. Допълнително антихипертензивно лекарство, с изключение на АСЕ инхибитор, ангиотензин-II-антагонист или бета блокер е добавяно към двете групи, за да се постигне желаното сравнимо понижение на кръвното налягане между групите.

Средната продължителност на проследяване е 4,8 години.

Първичен краен показател за проучването е бил съставният от кардиоваскуларната заболеваемост и смъртност, което се измерва чрез понижаване на общата честота на настъпване на сърдечносъдова смърт, инсулт и миокарден инфаркт. Кръвното налягане е значително намалено до сходни нива в двете групи. Лечението с лосартан води до понижаване на риска с 13,0 % ($p=0,021$, 95 % доверителен интервал 0,77-0,98) спрямо ателолол за пациенти, при които настъпва събитие, включено в първичния съставен краен показател. Това се обяснява най-вече с намаление честотата на инсулт. Лечението с лосартан намалява риска от инсулт с 25 % спрямо ателолол ($p=0,00195$ % доверителен интервал 0,63-0,89). Нивата на сърдечносъдова смърт и миокарден инфаркт не се различават в лекуваните групи.

Двойно блокиране на ренин ангиотензин -алдостероновата система (РААС)

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 NEPHROLOGY (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от АСЕ инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечносъдова и/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 бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

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

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

Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулятивно $\geq 50\,000$ mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случая на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба (~ 25 000 mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза (~ 100 000 mg) (вж. също точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Лосартан

След пероралното приложение, лосартан се абсорбира добре и претърпява метаболизъм при първото преминаване като формира първоначален активен карбоксилен метаболит и други неактивни метаболити. Системната бионаличност на таблетките лосартан е приблизително 35



% . Средната пикова концентрация на лосартан и активния му метаболит се достига, съответно, за 1 час и за 3-4 часа. Клинично значим ефект върху профила на плазмените концентрации на лосартан не се е получил при прилагане на стандартизирани храни.

Разпределение

Лосартан

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

Хидрохлоротиазид

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

Биотрансформация

Лосартан

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

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

Елиминиране

Лосартан

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

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

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

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид не се метаболизира, но се елиминира бързо чрез бъбреците. При наблюдаване на плазмените нива, най-малко за 24 часа, се забелязва, че плазменият полуживот варира между 5,6 и 14,8 часа. Най-малко 61 % от пероралната доза се елиминира непроменена до 24 часа.

Характеристики на пациентите



Лосартан-хидрохлоротиазид

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

Лосартан

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

Фармакокинетични проучвания показват, че AUC на лосартан при здрави мъже от японската и неапонска популация не се различават. Въпреки това AUC на карбоксилино-киселия метаболит (E-3174) показва различия между двете групи, като експозицията е приблизително 1.5 пъти по-висока при мъжете японци в сравнение с не-японците. Клиничната значимост на тези резултати е неизвестна.

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

прежелатинизирано царевично нишесте
микрористална целулоза (E460)
лактоза монохидрат
магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие

Хипромелоза (E464)
макрогол 4000
хинолинов жълт оцветител (E104)
талк (E553b)
титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости



Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка (Al фолио, PVC/PVDC фолио): 28, 30, 90 филмирани таблетки, в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) В РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20050137

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

Дата на първо разрешаване: 08.03.2005

Дата на последно подновяване: 03.05.2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>

