

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лориста HL 100 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Lorista HL 100 mg/12.5 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20100620
Разрешение №	69459
ВГ/МА/МР	17-07-2025
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg лосартан калий (*losartan potassium*), еквивалентен на 91,52 mg лосартан (*losartan*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Помощно вещество с известно действие: лактоза 83,98 mg/таблетка.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Лориста HL 100 mg/12,5 mg филмирани таблетки: бели, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки. Размери на таблетката: 13 mm x 8 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични индикации

Лориста HL 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

Лосартан/Хидрохлоротиазид се предлага в три концентрации: Лориста Н 50 mg/12,5 mg филмирани таблетки, Лориста HL 100 mg/12,5 mg филмирани таблетки и Лориста HD 100 mg/25 mg филмирани таблетки.

Дозировка

Хипертония:

Лосартан и хидрохлоротиазид (ХХТ) не е предназначен за начална терапия, а само при пациенти, чието кръвно налягане не е достатъчно контролирано чрез 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 контролирано.

Обичайната поддържаща доза лосартан и хидрохлоротиазид фиксирана комбинация е една таблетка Лориста Н (лосартан 50 mg/хидрохлоротиазид 12,5 mg) веднъж дневно.

За пациенти, които не отговарят адекватно на Лориста Н 50 mg/12,5 mg, 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 100 mg/25 mg веднъж дневно.



Като цяло антихипертензивният ефект се постига в рамките на три до четири седмици от започване на лечението.

Лориста HL 100/12,5 (лосартан 100 mg/хидрохлоротиазид 12,5 mg) е подходящ за тези пациенти, които са титрирани до 100 mg лосартан и които изискват допълнителен контрол на кръвното налягане.

Употреба при пациенти с бъбречна недостатъчност и пациенти на хемодиализа

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с умерена 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 и хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Употреба в старческа възраст

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

Педиадитрична популация

Употреба при деца и юноши (< 18 години)

Няма клиничен опит при деца и юноши. Поради тази причина лосартан/хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при деца и юноши.

Начин на приложение

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

Филмираните таблетки Лориста HL трябва да се приемат цели с чаша вода.

Филмираните таблетки Лориста HL може да се прилагат 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 хиперкалциемия.
- 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 HL 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 интраваскуларен 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 Лориста HL (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, Лориста HL 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 Лориста HL 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 лекарства, действащи чрез потискане на системата ренин-ангиотензин. Поради това използването на таблетки Лориста HL 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 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.

Интестинален ангиоедем

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

Етнически 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

Лечение с AIIA не трябва да се започва по време на бременност. Освен в случаите, когато се счита за жизнено необходимо, планиращи бременност пациентки трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за използване при бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с лосартан трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

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

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

ACE 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 на дозировките на антидиабетни лекарства, включително на инсулин (вж. точка 4.8). 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 хиперкалцемия може да бъде доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Тиазидите трябва да се спрат преди провеждането на тестовете 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.

Лориста HL 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 HL 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 този лекарствен продукт, колкото е възможно по-скоро. Навременен лечение или хирургична интервенция може да се наложи да се обмислят, ако вътреочното налягане остава неконтролирано. Рисковите фактори за развиване на остра закритоъгълна глаукома може да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилини.



Други

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

Лориста HL съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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 антагонист се прилага 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 лекарства, включително селективни циклооксигеназа-2-инхибитори, едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими. Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. 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.



Сокът от грейпфрут съдържа компоненти, които инхибират ензимите CYP450 и могат да понижат концентрацията на активния метаболит на лосартан, което може да намали терапевтичния му ефект. Консумацията на сок от грейпфрут трябва да се избягва по време на лечение с таблетки лосартан/хидрохлоротиазид.

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 хидрохлоротиазид.

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 редуцира абсорбцията му от гастроинтестиналния тракт с до 85 и 43 % 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 (пробенецид, 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 пробенецид или сулфинпиразон. Едновременното приложение с тиазид може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

Антихолинергични продукти (напр. атропин, бипериден)
Повишаване бионаличността на тиазидните диуретици чрез понижен стомашно-чревен мотилитет и намалена скорост на изпразване на стомаха.

Цитотоксични продукти (напр. циклофосфамид, метотрексат)
Тиазидите могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксични лекарствени продукти и да засилят техните миелосупресивни ефекти.



Салицилати

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

Метилдопа

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

Циклоспорин

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

Дигиталисови гликозиди

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

Лекарствени продукти, повлиявани от смущения в серумния калий

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

- Клас Ia противоаритмични (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид).
- Клас III противоаритмични (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид).
- Някои антипсихотични (напр. тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамамазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол).
- Други (напр. бепридил, цизаприд, 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 изследвания

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

Карбамазепин

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

Йодно-контрастни вещества

В случай на диуретик-индуцирана дехидратация, има повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено с високи дози на йодни продукти.

Пациентите трябва да бъдат рехидратирани преди приемът.

Амфотерицин В (парентерален), кортикостероиди, АСТН, стимулиращи лаксативи и глициризин (налично в сладник)

Хидрохлоротиазид може да засили електролитния дисбаланс, особено хипокалиемията.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност



Ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIRA):

Използването на AIIRA не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Използването на AIIRA е противопоказано през 2-ри и 3-ти триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните доказателства за риск от тератогенност след лечение с ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни; малко увеличение на риска, обаче не може да се изключи. Макар, че няма контролирани епидемиологични данни за риска при ангиотензин II рецепторни инхибитори (AIIRA), подобни рискове биха могли да съществуват при този клас лекарства. Освен в случаите, когато непрекъснато лечение с ARB се счита за крайно необходимо, планиращи бременност пациентки трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност за използване при бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с AIIRA трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че лечението с AIIRA през втория и третия триместър на бременността индуцира фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

Ако през втория триместър на бременността се проведе лечение с AIIRA, се препоръчва ехографски контрол на бъбречната функция и черепа.

Новородени, чиито майки са се лекували с AIIRA, би следвало да са под непрекъснат контрол за хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид:

Има ограничен опит с използването 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 може да доведе до неонатални ефекти като жълтеница, нарушения 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 плацентата хипоперфузия, без да има благотворен ефект върху хода на болестта.

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

Кърмене:

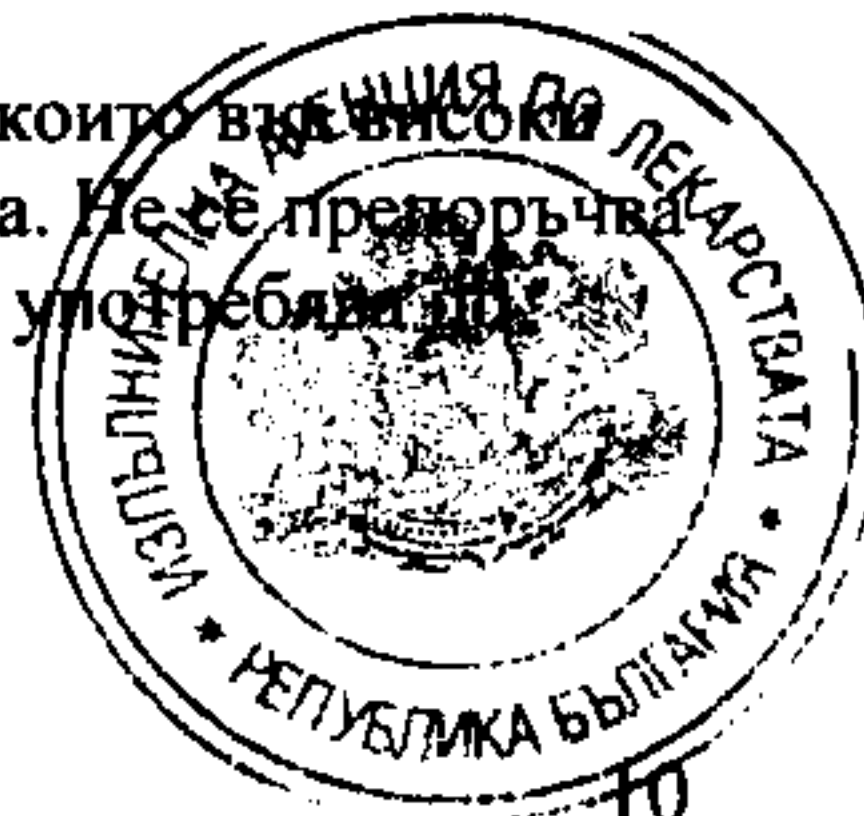
Ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIRA):

Тъй като няма информация по отношение на използването на Лориста HL по време на кърмене. Употребата на Лориста HL по време на кърмене не се препоръчва, а се препоръчва 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 кърмата в малки количества. Тиазидите, които в големи дози причиняват интензивна диуреза, могат да потиснат отделянето на кърма. Не се препоръчва употребата на Лориста HL по време на кърмене. В случай, че Лориста HL се употребява по време на кърмене, дозите трябва да се поддържат възможно най-ниски.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу и се класифицират, когато е уместно, по системно-органични класове и честота според следната конвенция:

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: $\leq$ не може да се определи по наличните данни

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

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

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

Системно-органичен клас	Нежелана реакция	Честота
Хепато-билиарни нарушения	Хепатит	редки
Изследвания	Хиперкалиемия, повишен АЛАТ	редки

Нежеланите реакции, наблюдавани при един от отделните компоненти, които могат да се проявят потенциално като нежелани реакции и при приложение на Лориста HL са следните:

Лосартан

Следните нежелани реакции са били съобщени за лосартан:

Системно-органичен клас	Нежелани реакции	Честота
Нарушения на кръвоносната и лимфна системи	Анемия, пурпура на Henoch-Schönlein, екхимоза, хемолиза	нечести
	Тромбоцитопения	с неизвестна честота
Сърдечни нарушения	Хипотония, ортостатична хипотония, болка в гръдната кост, ангина пекторис, AV блок II степен, цереброваскуларно събитие, инфаркт на миокарда, палпитации, аритмии (предсърдно мъждене, синусова брадикардия, тахикардия, камерна тахикардия, камерно мъждене)	нечести
Нарушения на ухото и	Вертиго, шум в ушите	нечести



лабиринта		
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, отделяне на газове (флатуленция), гастрит, повръщане, хроничен запек	нечести
	Интестинален ангиоедем	редки
	Панкреатит	с неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения, умора, болка в гърдите	чести
	Оток на лицето, едем, треска	нечести
	Грипоподобни симптоми, общо неразположение	С неизвестна честота
Хепато-билиарни смущения	Аномалии в чернодробната функция	с неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност, анафилактични реакции, ангиоедем, включително оток на ларинкса и глотиса, 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	редки
Нарушения на метаболизма 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, тревожностни нарушения, паническо разстройство, объркване, депресия, абнормни сънища, нарушения на съня, сънливост,	нечести



	увредена памет	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречно увреждане, бъбречна недостатъчност	чести
	Ноктурия, 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
	Дозозависими 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	Нежелана реакция	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, хемолитична 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



	Хороидален излив, остра миопия остра закритоъгълна глаукома	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 нарушения	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 лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма налична специфична информация за лечението на предозиране с Лориста НЛ. Лечението е симптоматично и поддържащо. Лечението с Лориста НЛ 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 установени процедури.

Лосартан

Има ограничени данни по отношение предозиране при хора. Най-вероятната проява на предозиране би била хипотония и тахикардия; брадикардията може да е в резултат на



парасимпатическо (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: ангиотензин II рецепторен антагонист и тиазиден диуретик АТС код: C09DA01

Лосартан-Хидрохлоротиазид

Компонентите на Лориста HL са показали, че имат адитивен ефект върху редукцията 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.

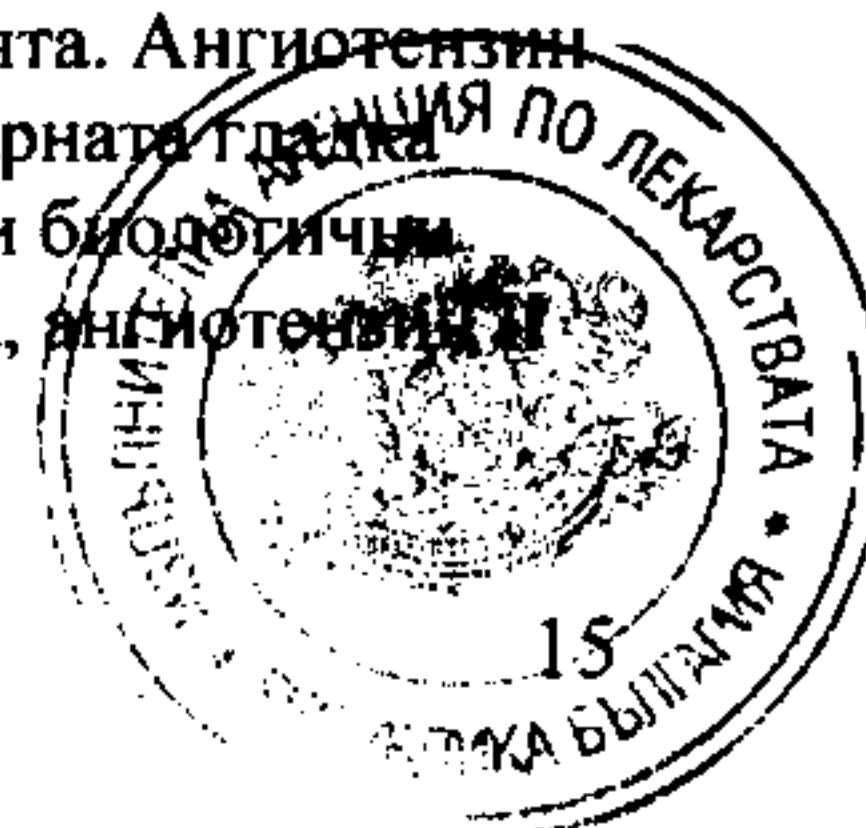
Антихипертензивният ефект на Лориста HL продължава за период от 24 часа. При клинични изпитвания, продължили най-малко една година, антихипертензивният ефект се е запазил с продължаване на терапията. Независимо от същественият понижаване на кръвното налягане, Лориста HL не е оказал клинично значим ефект 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.

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

Лосартан

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

Ангиотензин II, мощен вазоконстриктор, е основен активен хормон на системата ренин-ангиотензин и е основен определящ фактор в патофизиологията на хипертонията. Ангиотензин II се свързва с AT₁ - рецептора, който се намира в много тъкани (напр. васкуларната гладка мускулатура, надбъбречната жлеза, бъбреците и сърцето) и предизвиква важни биологични действия, включително вазоконстрикция и отделяне на алдостерон. Също така, ангиотензин II стимулира пролиферацията на клетките на гладката мускулатура.



Лосартан селективно блокира AT_1 рецептора. *In vitro* и *in vivo* лосартан и неговият физиологично активен карбоксилен метаболит (Е-3174) блокират всички действия на ангиотензин II, независимо от източника и пътя на синтеза.

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

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

И лосартан, и неговият основен активен метаболит имат много по-голям афинитет към AT_1 – рецептора, отколкото към AT_2 -рецептора. Активният метаболит е 10- до 40- пъти по-активен от лосартан по сила на тази основа.

В едно проучване, специално предназначено за оценка на честотата на кашлица при пациенти, лекувани с лосартан, в сравнение с пациентите, лекувани с АСЕ инхибитори, честотата на кашлицата, отчетена от пациентите, получаващи лосартан или хидрохлоротиазид е подобна и е значително по-малка, отколкото при пациентите, лекувани с АСЕ инхибитор. В допълнение, по-цялостен анализ на 16 двойно-слепи клинични проучвания при 4 131 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 АСЕ 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 рефлексни 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 вклиненото белодробно 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 постоянна 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 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 ACE инхибитор, ангиотензин II антагонисти или бета-блокери е добавено 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 ($p=0,001$ 95 % 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 (RAAS)

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокери.

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 бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

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

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на 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 блокери 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. Като 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 ($\sim 25\,000$ mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза ($\sim 100\,000$ mg) (вж. също точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Лосартан

След пероралното приложение, лосартан се абсорбира добре и претърпява метаболизъм при първото преминаване като формира първоначален активен карбоксилен метаболит - и други неактивни метаболити. Системната бионаличност на таблетките лосартан е приблизително 33 %. Средната пикова концентрация на лосартан и активния му метаболит се достига, съответно, за 1 час и за 3-4 часа. Клинично значим ефект върху профила на плазмените концентрации на лосартан не се е получил при прилагане на стандартизирани храни.

Разпределение

Лосартан

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

Хидрохлоротиазид

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



Биотрансформация

Лосартан

Около 14 % от интравенозно или перорално- приложената доза лосартан, се превръща в активен метаболит. След пероралното или интравенозното прилагане на 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.

Фармакокинетичните проучвания показват, че AUC на лосартан при здрави мъже от японски и неапонски произход не са различни. 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 пациенти от японски произход, в сравнение с тези с неапонски произход. Клиничното значение на тези резултати не е известно.



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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни от конвенционални проучвания – фармакологични и генотоксични, 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 лосартана като компонент. Прилагането на комбинацията лосартан/хидрохлоротиазид предизвиква понижение на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и повишаване на урея-N в серума, понижаване на теглото на сърцето (без хистологично съответствие) и стомашно-чревни промени (лезии по лигавицата, язви, ерозии, кръвоизливи). Няма данни за тератогенност при плъхове или зайци, третирани с комбинацията лосартан/хидрохлоротиазид. Токсичност за плода, изразяваща се в леко повишение на броя на ребрата в поколение F1 се наблюдава, когато женските се третират преди и по време на гестационния период. Както се наблюдава в проучвания само с лосартан, странични ефекти за плода и новородените, включително бъбречна токсичност и смърт на плода, се наблюдават, когато бременни плъхове се третират с комбинацията лосартан/хидрохлоротиазид в късния гестационен период и/или през лактационния период.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:
Царевично нишесте, прежелатинизирано
Целулоза, микрокристална
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:
Хипромелоза
Макрогол 4000
Талк
Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

HDPE опаковка за таблетки

След първо отваряне на полиетиленовата опаковка продуктът трябва да бъде използван в рамките на 100 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

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



6.5 Данни за опаковката

Блистер (PVC/PVDC//Al):

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 и 112 филмирани таблетки, в картонена кутия.

Полиетиленова (HDPE, бяла) опаковка за таблетки с полипропиленова (PP, бяла), защитена от отваряне капачка на винт: 100 филмирани таблетки, в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

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

Рег. № 20100620

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

Дата на първо разрешаване: 04.10.2010

Дата на последно подновяване: 05.10.2017

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

27 Юни 2025

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

