

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
20080130	
Разрешение №	86/ММММ-60528
12-10-2022	
Срок на действие №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТОРЕС 50 mg/12,5 mg филмирани таблетки
TORES 50 mg/12,5 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Торес 50 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg лосартан калий (*losartan potassium*), еквивалентен на 45,76 mg лосартан (*losartan*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 115,80 mg лактоза монохидрат.

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

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Торес 50 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Бели, кръгли таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Торес е показан за лечение на есенциална хипертония при пациенти, на които кръвното налягане не е оптимално контролирано само с лосартан или хидрохлоротиазид самостоятелно.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Хипертония

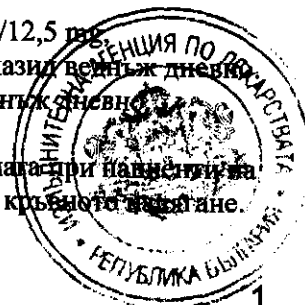
Лосартан/хидрохлоротиазид не е предназначен за начална терапия, а само при пациенти, чието кръвно налягане не е достатъчно контролирано чрез лосартан калий или хидрохлоротиазид самостоятелно.

Препоръчва се промяна 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 е една таблетка Торес 50 mg/12,5 mg веднъж дневно. За пациенти, които не отговарят адекватно на Торес 50 mg/12,5 mg, дозировката може да се повиши до 100 mg / 25 mg лосартан /хидрохлоротиазид веднъж дневно. Максималната доза е 100 mg/25 mg лосартан калий /хидрохлоротиазид веднъж дневно.

Дозировка от 100 mg/12,5 mg лосартан /хидрохлоротиазид може да се прилага при навременна лечение с лосартан 100 mg, които имат нужда от допълнителен контрол на кръвното налягане.



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

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/хидрохлоротиазид не се препоръчват при пациенти на хемодиализа. Таблетките Торес не трябва да се използват при пациенти с тежко бъбречно увреждане (т.е. креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 4.3).

Употреба при пациенти с намален интраваскуларен обем

Хиповолемията и/или хипонатриемията трябва да се коригират преди приложението на лосартан/хидрохлоротиазид таблетки.

Употреба при пациенти с чернодробно увреждане

Торес не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Пациенти в 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. Следователно лосартан/хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при деца и юноши.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Торес филмирани таблетки трябва да се приемат цели (да не се дъвчат) веднъж дневно с чаша вода.

Торес може да се приема с или без храна.

Торес може да се прилага едновременно с други антихипертензивни лекарствени продукти (вижте точка 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към вещества, производни на сулфонамидите (като хидрохлоротиазид) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Терапевтично резистентна хипокалиемия или хиперкалциемия;
- Тежки чернодробни нарушения, холестаза и билиарни обструктивни нарушения;
- Рефрактерна хипонатриемия;
- Симптоматична хиперурекия/подагра;
- Втори и трети триместър на бременността (вж. т. 4.4 и 4.6);
- Тежко увреждане на бъбречната функция (т.е. креатининов клирънс <30 ml/min);
- Анурия;
- Едновременната употреба на Торес с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (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 са с натриев и/или обемен дефицит, появил се в резултат на лечение с мощни диуретици, ограничена на сол диета, диария или повръщане. Такива състояния трябва да се коригират преди приложението на таблетките Торес (вж. точки 4.2 и 4.3).

Електролитен дисбаланс

Електролитните нарушения са чести при пациенти с бъбречни увреждания, 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, хранителни добавки с калий-съдържащи заместители на солта 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, Торес трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за леко до средностепенно чернодробно увреждане. Няма терапевтичен опит за употребата на лосартан при пациенти с тежки чернодробни увреждания. Следователно Торес не трябва да се прилага 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 бъбречна недостатъчност като следствие от инхибирането 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 за повишаване 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:

Липсва опит при пациенти с неотдавнашна бъбречна трансплантация.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм по принцип не се повлияват от антихипертензивни лекарства действащи чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин. Поради това използването на Торес не се препоръчва.

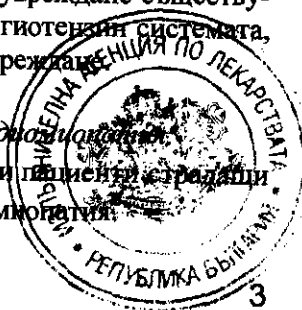
Коронарна болест на сърцето и мозъчно-съдова болест:

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

Сърдечна недостатъчност:

При пациенти страдащи от сърдечна недостатъчност, с или без бъбречно увреждане съществува, както и при други лекарства, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензин системата, риск от поява на 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.



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 нечернокожи, вероятно поради по-голямото преобладаване на състояния на ниско рениново ниво при чернокожи с хипертония.

Бременност

Лечение с ангиотензин рецепторни антагонисти (АПРАs) не трябва да се започва по време на бременност. Освен в случаите, когато непрекъснатото лечение с АПРАs се счита за крайно необходимо, планиращи бременност пациентки трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност 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 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, хипомагнеземия или хипокалемия, които може да се появят при интеркурентна диария или повръщане. При такива пациенти трябва да се извършва периодично лабораторно 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 дозите 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 хиперкалциемия може да бъде доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Тиазидите трябва да се спрат преди провеждането на тестове за паратироидната функция.

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

Тиазидната терапия може да предизвика хиперурикемията и/или подагра при някои 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 малки колебания във водно-електролитния баланс може да ускорят изпадане на пациента в чернодробна кома. Торес не се препоръчва 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).

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 остра начална фаза на понижена зрителна острота, болка в окото, която се появява в рамките на часове до седмици от началото на лечението. Нелекуваната закритоъгълна глаукома може да доведе до загуба на зрението. Като първоначална мярка, лечението трябва да бъде преустановено възможно най-бързо. Незабавна лекарска помощ и хирургична намеса може да се наложи, ако повишеното вътреочно налягане не може да бъде контролирано. Като рисков фактор за поява на закритоъгълна глаукома може да се счита анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин.

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 ARDS трябва да бъде спряан приемът на Торес и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

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.

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

Помощни вещества

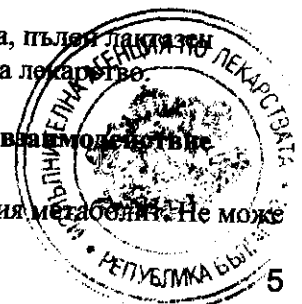
Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълна лактазна дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействия 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, едновременно приложение на калий-съхраняващи диуретици (например спиронолактон, триамтерен, амилорид) калиеви добавки или заместители на готварската сол, съдържащи калий, може да доведе до увеличение на серумния калий. Едновременно приложение не се препоръчва.

Както при други лекарствени продукти, 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. Едновременно 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 наблюдение 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, едновременно 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: едновременно 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 или наркотици

Може да възникне потенциране на ортостатична хипотония.

Антидиабетни лекарства (перорални средства 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 редуцира абсорбцията му от гастроинтестиналния тракт с до 85 % и 43 % съответно.

Кортикостероиди, АСТН:

Ускорено излъчване на електролитите, водещо най-често до хипокалемия.

Пресорни амини (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 урикозурични 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

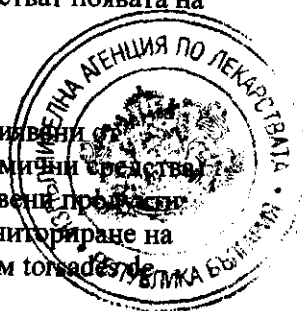
Съпровождащо лечение с циклоспорин може да повиши риска от хиперурикемия и подобни на подагра усложнения.

Дигиталисови гликозиди

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

Лекарствени продукти, повлиявани от промени в нивото на серумния калий

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



pointes (камерна тахикардия):

- Клас Ia антиаритмични средства (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид).
- Клас III антиаритмични средства (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид).
- Някои антипсихотични средства (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/лекарствените изследвания

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

Карбамазепин

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

Йодсъдържащи-контрастни вещества

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

Пациентите трябва да бъдат рехидратирани преди приемът.

Лекарствени продукти, свързани със загуба на калий и хипокалиемия, например амфотерицин В (парентерален), кортикостероиди, АСТН или стимулиращи лаксативи или глицеризин (съдържащ се в билката сладък корен)

Хидрохлоротиазид може да засили електролитния дисбаланс, особено хипокалиемията.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ангиотензин рецепторни антагонисти (AIIARs):

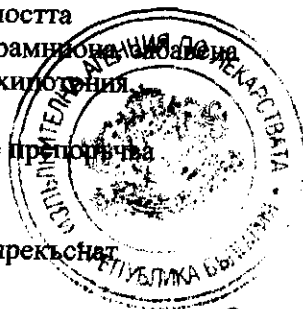
Използването на AIIARs не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Използването на AIIARs е противопоказано през 2-ри и 3-ти триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

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 (AIIARs), подобни рискове биха могли да съществуват при този клас медикаменти. Освен в случаите, когато непрекъснато то 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 Торес трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативно лечение.

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

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

Новородени, чиито майки са се лекували с AIIARs, би следвало да са под непрекъснат



контрол за хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

Опитът с хидрохлоротиазид, прилаган по време на бременност, е ограничен, особено през първия триместър. Няма достатъчно изпитвания при животни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Като се има предвид фармакологичния му механизъм на действие, прилагането на му по време на втория и третия триместър може да предизвика фето-плацентарна перфузия и може да причини иктерус, нарушения в електролитния баланс и тромбоцитопения на зародиша и новороденото.

Хидрохлоротиазид не трябва да се приема при гестационен едем, гестационна хипертония или преекламписия, тъй като не оказва благоприятен ефект в хода на заболяването, както и поради съществуващ риск от намален плазмен обем и плацентарна хипоперфузия.

Хидрохлоротиазид не трябва да се приема от бременни с есенциална хипертония, освен в случаите, когато не може да се прилага друго лечение.

Кърмене

Ангиотензин рецепторни антагонисти (AIIAs):

Поради липса на данни относно приложението на Торес по време на кърмене, не се препоръчва употребата му и се препоръчва алтернативно лечение с добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при новородени или родени преждевременно деца.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид се отделя в кърмата в малко количество. Тиазидните диуретици, прилагани във високи дози, причинявайки повишена диуреза, може да потиснат отделянето на кърма. Не се препоръчва употребата на Торес по време на кърмене. Ако Торес се приема по време на кърмене, трябва да се използва възможно най-ниската ефективна доза.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания 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, както и при взаимодействие на лекарствения продукт с алкохол.

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: $\geq 1/100$ до $< 1/10$

Нечести: $\geq 1/1\,000$ до $\leq 1/100$

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

Много редки: $\leq 1/10\,000$

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

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

В 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:

Хепато-билиарни нарушения



Редки: Хепатит

Изследвания

Редки: Хиперкалиемия, повишаване на ALT

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

Изброените по-долу нежелани реакции са докладвани с лосартан при клинични изпитвания и през постмаркетинговия период.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: Анемия, пурпура на Henoch-Schönlein, екхимози, хемолиза

С неизвестна честота: тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

Редки: свръхчувствителност: анафилактични реакции, ангиоедем, включително оток на ларинкса и глотиса, предизвикващо стесняване на дихателните пътища и/или подуване на лицето, устните, фаринкса и/или езика; при някои пациенти ангиоедем е съобщаван във връзка с употребявани в миналото други лекарствени продукти, включително ACE инхибитори.

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: Анорексия, подагра.

Психични нарушения

Чести: Безсъние

Нечести: Тревожност, тревожно разстройство, паническо разстройство, объркване, депресия, патологични сънища, нарушение на съня, сънливост, нарушение на паметта

Нарушения на нервната система

Чести: Главоболие, замаяване

Нечести: Нервност, парестезия, периферна невропатия, тремор, мигрена, синкоп

С неизвестна честота: дисгеузия

Нарушения на очите

Нечести: Замъглено зрение, парене/смъдене в окото, конюнктивит, понижена зрителна острота

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: Вертиго, шум в ушите

Сърдечни нарушения

Нечести: Хипотония, ортостатична хипотония, стерналгия, стенокардия, AV блок II степен, цереброваскуларно събитие, инфаркт на миокарда, палпитация, аритмии (предсърдно мъждене, синусова брадикардия, тахикардия, камерна тахикардия, камерно мъждене)

Съдови нарушения

Нечести: Васкулит

С неизвестна честота: дозосвързани ортостатични ефекти

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: Кашлица, инфекция на горните дихателни пътища, запушване на носа, синусит, болести на носните синуси

Нечести: Фарингеален дискомфорт, фарингит, ларингит, диспнея, бронхит, епистаксия, ринит, респираторна конгестия



Стомашно-чревни нарушения

Чести: Коремна болка, гадене, диария, диспепсия

Нечести: Запек, зъбна болка, сухота в устата, флатуленция, гастрит, повръщане, обстипация

С неизвестна честота: панкреатит

Хепато-билиарни смущения

С неизвестна честота: Аномалии в чернодробната функция

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: Мускулен спазъм, болка в гърба, болка в крака, миалгия

Нечести: Болка в ръката, подуване на стави, болка в коляното, костно-мускулна болка, болка в рамото, скованост, артралгия, артрит, коксалгия, фибромиалгия, мускулна слабост

С неизвестна честота: рабдомиолиза

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Чести: бъбречно увреждане, бъбречна недостатъчност

Нечести: Никтурия, често уриниране, инфекция на пикочните пътища

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: Понижено либидо, нарушена ерекtilна функция /импотентност

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: Астения, умора, болка в гърдите

Нечести: Оток на лицето, оток ,треска

С неизвестна честота: грипоподобен синдром, отпадналост.

Изследвания

Чести: Хиперкалиемия, леко понижени стойности на хематокрит и хемоглобин, хипогликемия

Нечести: Леко повишаване в серумните нива на урея и креатинин

Много редки: Повишаване на чернодробните ензими и билирубин

С неизвестна честота: хипонатриемия

Хидрохлоротиазид

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

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

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи

Нечести: Агранулоцитоза, апластична анемия, хемалитична анемия, левкопения, пурпура, тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

Редки: Анафилактична реакция

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: Анорексия, хипергликемия, хиперурикемия, хипокалиемия, хипонатриемия

Психични нарушения

Нечести: Безсъние



Нарушения на нервната система

Чести: цефалгия

Нарушения на окото

Нечести: Преходно замъгляване на зрението, ксантопсия

С неизвестна честота: хороидален излив, остра закритоъгълна глаукома

Съдови нарушения

Нечести: Некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит)

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: Респираторен дистрес включително пневмонит и белодробен оток

Много редки: Остър респираторен дистрес синдром (ARDS) (вж. точка 4.4)

Стомашно-чревни нарушения

Нечести: Сиалоденит, спазми, стомашно дразнене, гадене, повръщане, диария, запек

Хепато-билиарни нарушения

Нечести: иктер (интрахепатална холестаза), панкреатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: Фоточувствителност, уртикария, токсична епидермална некролиза

С неизвестна честота: Кожен лупус еритематодес

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: Мускулни крампи

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: Глокозурия, интерстициален нефрит, бъбречна дисфункция, бъбречна недостатъчност

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: Треска, замайване

Описание на избрани нежелани реакции

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/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 на Торес.

Лечението е симптоматично и поддържащо. Лечението с Торес трябва да се прекрати и пациента да се наблюдава внимателно. Предполагаемите мерки включват навременно предизвикване на повръщане и коригиране на дехидратацията, електролитния дисбаланс,



чернодробната кома и хипотонията съгласно установената практика.

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 парасимпатиково (вагусно) 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 (хипокалемия, хипохлоремия, хипонатремия) и дехидратация като резултат от форсирана диуреза. Ако се приложи и дигиталис, хипокалемията 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

Лосартан/Хидрохлоротиазид

Компонентите на Торес 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 нивото 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 Торес е устойчив за период от 24 часа. При клинични изпитвания, продължили най-малко една година, антихипертензивният ефект е бил поддържан с продължителна терапия. Независимо от същественото понижаване на кръвното налягане, Торес и свързани имена 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.

Торес 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 - рецепторът, 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 със значение за сърдечно-съдовата регулация. При това лосартан не инхибира ACE (киназа II), ензимът, който разгражда брадикинините. Следователно, няма потенциране на предизвиканите от брадикинин нежелани ефекти.

При приложението на лосартан премахването на отрицателната обратна връзка на ангиотензин II по отношение на рениновата секреция води до повишаване на активността на плазмения ренин (PRA). Повишаването на PRA води до повишаване на ангиотензин II в плазмата. Независимо от тези повишения антихипертензивната активност и потискането на концентрациите на плазмения алдостерон се заддържат, което е показателно за ефективно блокиране на ангиотензин II рецептора. След прекратяване на приложението на лосартан PRA и ангиотензин II спадат за три дни до изходни стойности.

Както лосартан, така и неговият основен активен метаболит са с по-висок афинитет към AT₁-рецептора, отколкото към AT₂-рецептора. Активният метаболит е 1 до 40 пъти по-активен от лосартан при тегловно уравновесено съотношение.

В едно проучване, специално предназначено за оценка на кашлица при пациенти, лекувани с лосартан, в сравнение с пациентите лекувани с ACE инхибитори, честотата на кашлицата, отчетена от пациентите, приемащи лосартан или хидрохлоротиазид е подобна и е значително по-ниска, 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.

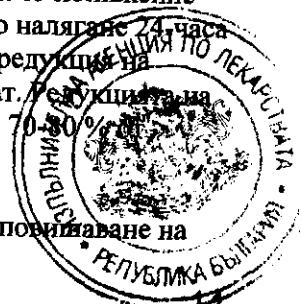
Лосартан няма ефект върху вегетативните рефлексии и няма продължителен ефект върху плазмения норепинефрин.

При пациенти с левокамерна 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 клиновидно капилярно налягане (PCWP), 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 дозозависима.

Изпитвания при хипертония

При 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 интервала между дозите 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 внезапно повишаване 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 възрастни 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 атенолол 50 mg. Ако желаното кръвното 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 атенолол на 100 mg веднъж дневно. Допълнително антихипертензивно лекарство, не ACE инхибитор, се добавя 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 атенолол 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 атенолол ($p=0,001$ 95 % доверителен интервал 0,63-0,89). Нивата на сърдечно-съдова смърт и миокарден инфаркт не се различават в лекуваните групи.

Двойно блокиране на ренин ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

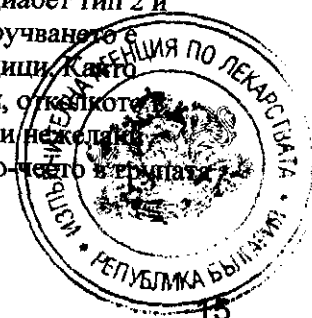
Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на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

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова 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 сърдечно-съдовите 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 сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Като сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представящите 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. Той въздейства върху дисталния ренален 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 (кумулативно $\geq 50\,000\text{ mg}$) 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 ($\sim 25\,000\text{ mg}$) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза ($\sim 100\,000\text{ mg}$) (вж. също точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Лосартан

След пероралното приложение, лосартан се абсорбира добре и претърпява first-pass метаболизъм, като формира първоначален активен карбоксилен метаболит - и други неактивни метаболити.

Системната бионаличност на таблетките лосартана 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 losartan не се е получил при прилагане на стандартизирана порция храна.

Разпределение

Лосартан

Както лосартан, така и активният му метаболит са $\geq 99\%$ 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 ^{14}C -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 2 се формират чрез хидроксилране 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. Бъбречният клирънс на лосартан и активния му метаболит е съответно около 74 mL/min и 26 mL/min. 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 времето на 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 хипертоници в старческа възраст, 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 неапонската популация не се различават. Въпреки това AUC на карбоксилно-киселия метаболит (E-3174) показва различия между двете групи, като експозицията е приблизително 1,5 пъти по-висока при мъжете японци в сравнение с неапонците. 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 канцерогенен 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 понижение на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хематокрит, хематокрит) и повишаване на урея в серума, понижаване на теглото на сърцето (без хистологично съответствие) и стомашно-чревни промени (лезии по лигавицата, язви, ерозии, улцерации).

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, нежелани реакции 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 СВОЙСТВА

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Прежелатинизирано царевично нишесте

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Филмова обвивка:

Хипромелоза

Макрогол 400

Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30° C.

6.5 Данни за опаковката

ПВХ-/ПВДХ алуминиев блистер.

Торес 50 mg/12.5 mg филмирани таблетки

Опаковки от по 7; 7x1 филмирани таблетки (единична дозова единица); 14; 14x1 филмирани таблетки (единична дозова единица); 28; 28x1 филмирани таблетки (единична дозова единица), 30; 30x1 филмирани таблетки (единична дозова единица), 56; 56x1 филмирани таблетки (единична дозова единица), 60; 60x1 филмирани таблетки (единична дозова единица); 90; 90x1 филмирани таблетки (единична дозова единица); 98; 98x1 филмирани таблетки (единична дозова единица); 112; 112x1 филмирани таблетки (единична дозова единица); 120; 120x1 филмирани таблетки (единична дозова единица); 126; 126 x1 филмирани таблетки (единична дозова единица); 154; 154 x 1 филмирани таблетки (единична дозова единица); 196 и 196x1 филмирани таблетки (единична дозова единица).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG,
Stadastrasse 2-18,
D-61118 Bad Vilbel
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Торес 50 mg/12,5 mg; Регистрационен № : 20080150

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

Торес 50 mg/12,5 mg

Дата на първо разрешаване: 08.08.2008

Дата на последно подновяване: 06.02.2017

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2022

