

1.3.1	Losartan potassium + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lorista H 50 mg/12,5 mg film-coated tablets

Лориста Н 50 mg/12,5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични индикации

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лориста Н може да се прилага с други антихипертензивни средства.

Лориста Н трябва да се приема с чаша вода.

Лориста Н може да се прилага със или без храна.

Хипертония: Лориста Н не е предназначен за начална терапия, а само при пациенти, чието кръвно налягане не е достатъчно контролирано чрез лозартан или хидрохлоротиазид самостоятелно.

Препоръчва се титриране на дозата на отделните компоненти (лозартан 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 лозартан/хидрохлоротиазид е една таблетка Лориста Н (лозартан 50 mg/ хидрохлоротиазид 12,5 mg) веднъж дневно. За пациенти, които не отговарят адекватно на Лориста Н, дозировката може да се повиши на една таблетка Лориста HD (лозартан 100 mg/хидрохлоротиазид 25 mg) веднъж дневно. Максималната доза е една таблетка Лориста HD веднъж дневно. Като цяло антихипертензивният ефект се постига в рамките на три до четири седмици от започване на лечението.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	4979 / 25.05.09
Одобрено:	35 / 14.04.09

1.3.1	Losartan potassium + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

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 лозартан и хидрохлоротиазид не се препоръчват при пациенти на хемодиализа. Таблетките лозартан/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 лозартан/ хидрохлоротиазид.

Употреба при пациенти с чернодробно увреждане

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

Употреба при старческа възраст

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

Употреба при деца и юноши (< 18 години)

Няма опит от клинични изпитвания с деца и юноши. Следователно лозартан/хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при деца и юноши.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към лозартан, към вещества, производни на сулфонамидите (като хидрохлоротиазид) или към което и да е от помощните вещества.
- Терапевтично резистентна хипокалиемия или хиперкалциемия
- Тежко чернодробно нарушение; холестаза и билиарни обструктивни нарушения
- Рефрактерна хипонатриемия
- Симптоматична хиперурикемия/подагра
- Втори или трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Тежко бъбречно нарушение (напр. креатининов клирънс < 30 ml/min)
- Анурия

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лозартан

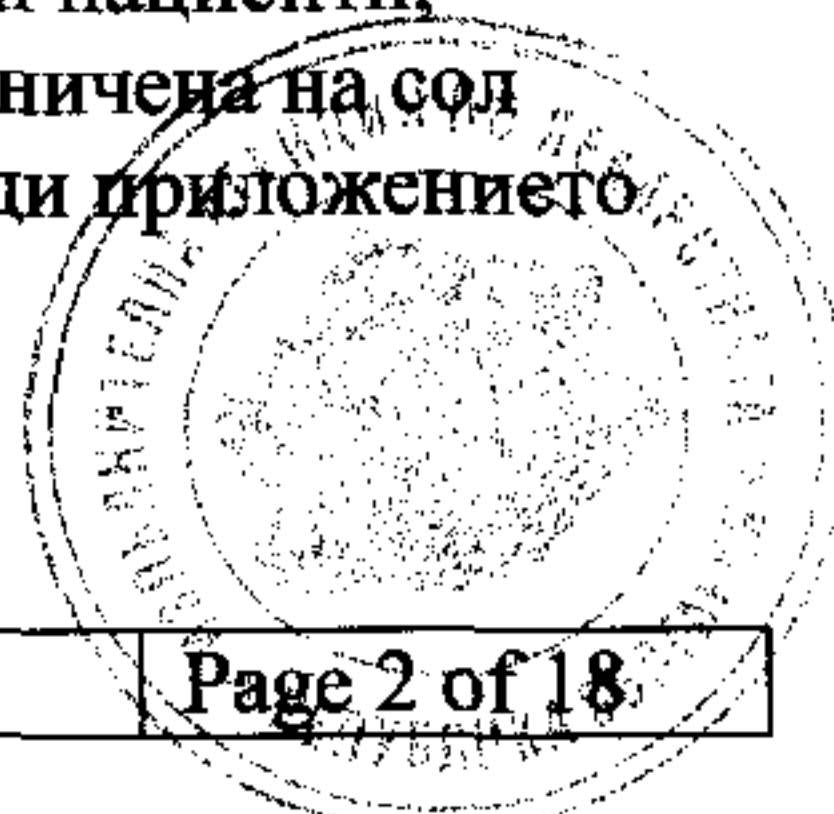
Ангиноедем

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

Хипотония и намаление на интраваскуларния обем:

Може да се появи симптоматична хипотония, особено след първата доза, при пациенти, които имат намален обем и/или натрий от лечение с мощни диуретици, ограничена на сол диета, диария или повръщане. Такива състояния трябва да се коригират преди приложението на таблетките лозартан/ хидрохлоротиазид (вж. точки 4.2. и 4.3.).

Електролитен дисбаланс:



1.3.1	Losartan potassium + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

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 заедно с лозартан не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Увреждане на чернодробната функция

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

Увреждане на бъбречната функция:

Съобщени са промени в бъбречната функция, включително и бъбречна недостатъчност, като следствие от инхибицията на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (най-вече при пациенти, чиято бъбречна функция зависи от системата ренин-ангиотензин-алдостерон, като такива с тежка сърдечна недостатъчност или предварително съществуващо бъбречно нарушение).

Подобно на други лекарства, които повлияват системата ренин-ангиотензин-алдостерон е съобщено повишение на кръвната урея и серумния креатинин при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или със стеноза на артерията на единствен бъбрек; тези промени на бъбречната функция може да са обратими при прекратяване на лечението. Лозартан трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или със стеноза на артерията на единствен бъбрек.

Бъбречна трансплантация

Няма опит при пациенти с неотдавнашна бъбречна трансплантация.

Първичен хипералдостеронизъм

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

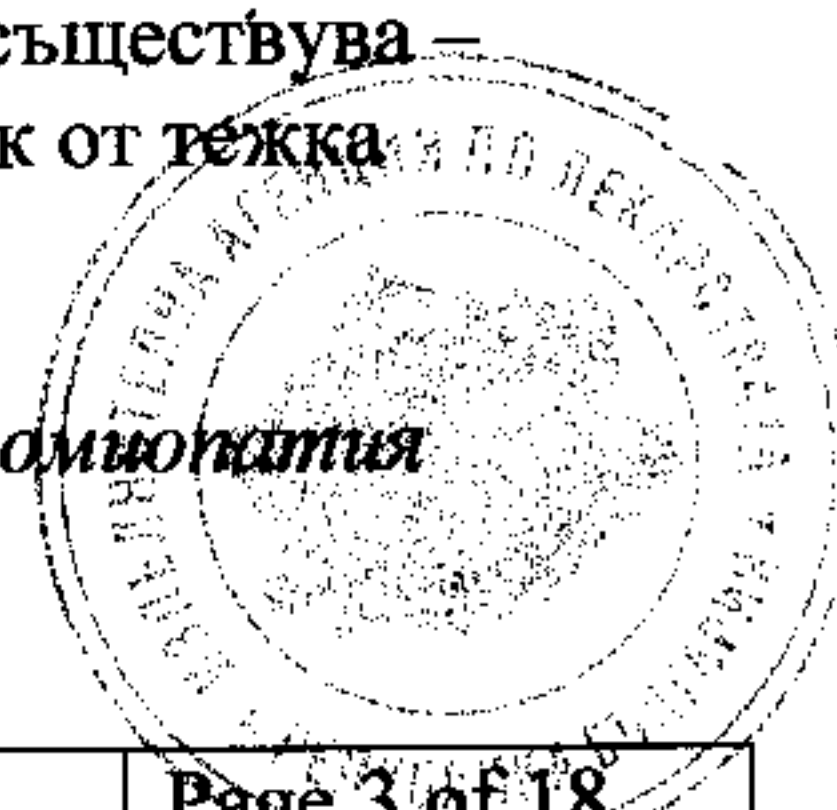
Коронарно сърдечно заболяване и цереброваскуларна болест

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

Сърдечна недостатъчност

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

Стеноза на аортна и митрална клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия



1.3.1	Losartan potassium + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

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, лозартан 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 Лориста Н не трябва да се започва по време на бременност. Освен в случаите, когато непрекъснатото лечение с Лориста Н 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 лозартан трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Хидрохлоротиазид

Хипотония и електролитен/воден дисбаланс

Както при всяка антихипертензивна терапия, при някои пациенти може да се появи симптоматична хипотония. Пациентите следва да се наблюдават за клинични признаци на електролитен или воден дисбаланс, напр. хиповолемия, хипонатриемия, хипохлоремична алкалоза, хипомагнезиемия или хипокалиемия, които може да се появят при междувременна диария или повръщане. При такива пациенти трябва да се извършва периодично определяне на електролитите през подходящи интервали. Дилуционна хипонатриемия може да възникне при едематозни пациенти в горещо време.

Метаболитни и ендокринни ефекти

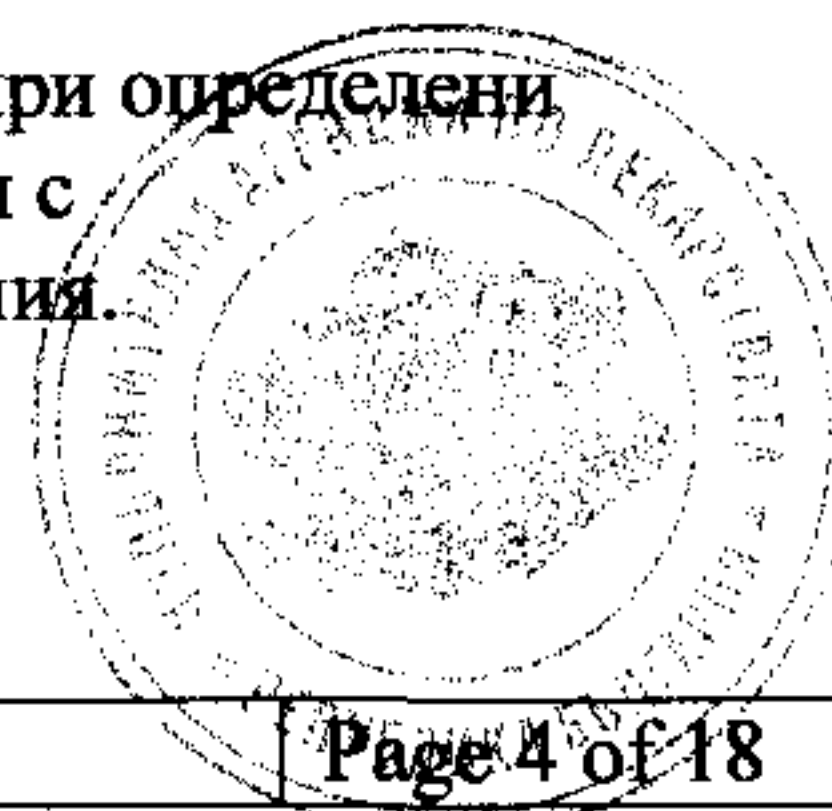
Тиазидната терапия може да наруши глюкозния толеранс. Възможно е да се наложи промяна в дозировките на антидиабетни лекарства, включително на инсулин (вж. точка 4.5). По време на лечението с тиазиди може да се прояви латентен захарен диабет.

Тиазидите могат да намалят уринната екскреция на калций и да причинят слабо и временно покачване на серумния калций. Значителна хиперкалцемиа може да бъде доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Тиазидите трябва да се спрат преди провеждането на 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 лозартан намалява пикочната киселина, в комбинация с хидрохлоротиазид, той отслабва причинената от диуретика хиперурикемия.

Чернодробно увреждане:



1.3.1	Losartan potassium + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

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. Лозартан/ хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 5.2).

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 еритематозус.

Помощни вещества

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

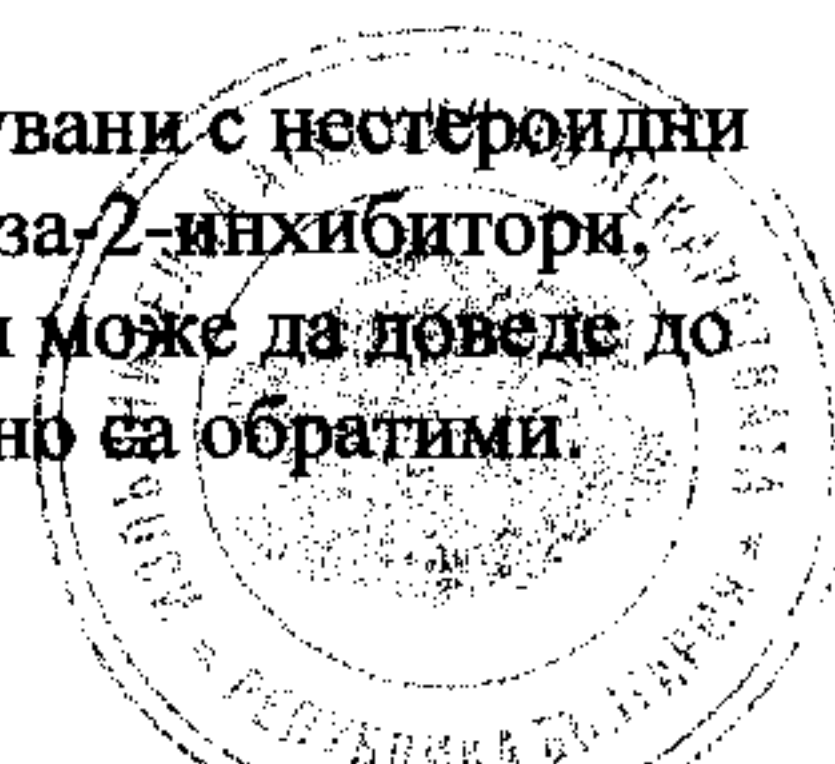
Лозартан

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 или заместители на готварската сол, съдържащи калий, може да доведе до увеличение на серумния калий. Едновременното приложение не се препоръчва.

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

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



1.3.1	Losartan potassium + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

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

Хидрохлоротиазид

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

Алкохол, барбитурати, наркотици или антидепресанти:

Може да възникне потенциране на ортостатична хипотония.

Антидиабетни лекарства (перорални лекарства и инсулин):

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

Други антихипертензивни лекарства:

Адитивен ефект.

Холестирамин и холестиполови смоли:

Абсорбцията на хидрохлоротиазид се нарушава при наличието на аниони обменни смоли. Единична доза холестирамин или холестиполова смола свързва хидрохлоротиазид и редуцира абсорбцията му от гастроинтестиналния тракт с до 85 и 43 процента съответно.

Кортикостероиди, АСТН:

Ускорено отделяне на електролитите, най-често хипокалиемия.

Катехоламини (напр. адреналин):

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

Скелетно-мускулни релаксанти, недеполяризиращи (напр. тубокурарин)

Възможно е повишена чувствителност към мускулни релаксанти.

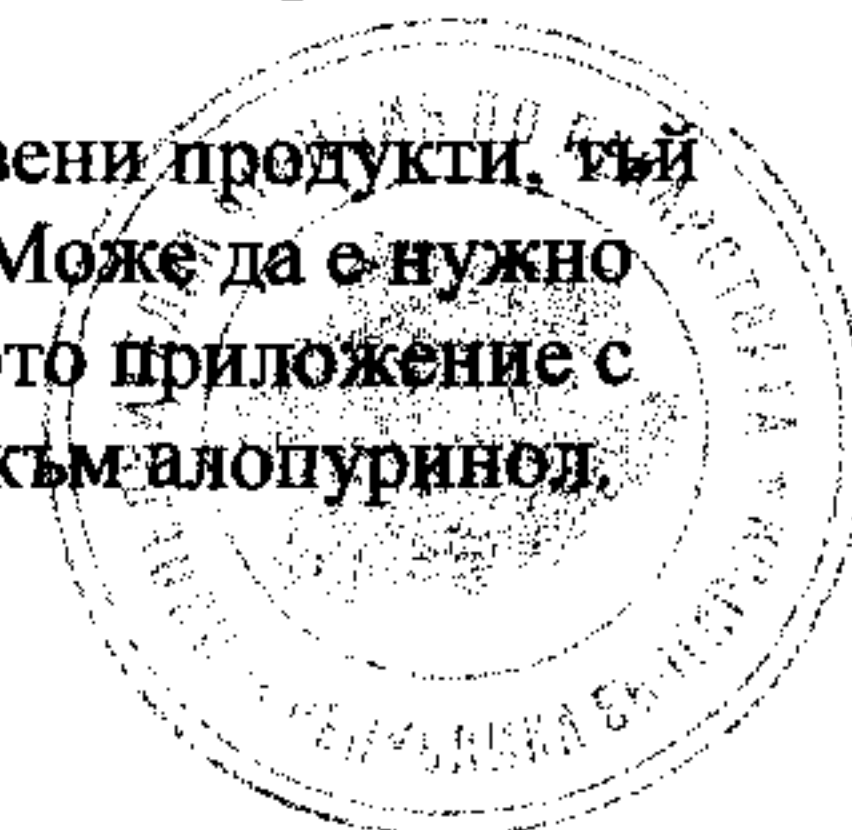
Литий

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

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

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

Антихолинергични продукти (напр. атропин, бипериден)



1.3.1	Losartan potassium + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

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 лозартан/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, цисаприд, дифеманил, еритромицин i.v., халофантрин, мизоластин, пентамидин, терфанадин, винкамин i.v.)

Калциеви соли

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

Повлияване на лабораторните/лекарствените изследвания

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

Карбамазепин



1.3.1	Losartan potassium + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

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

Йодно-контрастни вещества

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

Амфотерицин В (парентерален), кортикостероиди, АСТН или лаксативи

Хидрохлоротиазид може да засили електролитния дисбаланс, особено хипокалиемията.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Използването на лозартан/хидрохлоротиазид не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Използването на лозартан/хидрохлоротиазид 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 АСЕ 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 (АПРА), подобни рискове биха могли да съществуват при този клас лекарства. 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 лозартан/хидрохлоротиазид трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативно лечение. Известно е, че лечението с лозартан/хидрохлоротиазид 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 лозартан/хидрохлоротиазид, се препоръчва ехографски контрол на бъбречната функция и черепа. Новородени, чиито майки са се лекували с лозартан/хидрохлоротиазид, би следвало да са под непрекъснат контрол за хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид може да намали както плазмения обем, така и утероплацентарния кръвен поток. Тиазидите преминават плацентарната бариера и се откриват в кръвта на плацентарната връв. Те могат да предизвикат електролитни нарушения в плода и възможни други реакции, които са наблюдавани при възрастни. Съобщавани са случаи на тромбоцитопения при новородени и жълтеница на плода или новороденото след лечение на майките с тиазиди.

Кърмене:

Поради липса на данни относно употребата на лозартан/хидрохлоротиазид по време на кърмене, лозартан/хидрохлоротиазид не се препоръчва и за предпочитане е употребата на лекарство с по-добър профил на безопасност по време на кърмене особено при кърмене на новородено или недоносено дете. Тиазидите преминават в кърмата и могат да потиснат лактацията.

1.3.1	Losartan potassium + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изпитвания върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това трябва да се има предвид, че понякога може да възникне 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 лекарствени реакции по-долу са определени, където е възможно по системно-органични клас и честота, съгласно следната класификация:

Много чести: $\geq 1/10$

Чести: $\geq 1/100$, $< 1/10$

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

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

Много редки: $\leq 1/10\,000$

С неизвестна честота: $\leq 1/10\,000$ (не може да се определи по наличните данни)

При клинични изследвания с лозартан 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 лозартан 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 лозартан и хидрохлоротиазид.

Следните допълнителни нежелани лекарствени реакции са съобщавани след пускане 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 лозартан калий/хидрохлоротиазид, са следните:

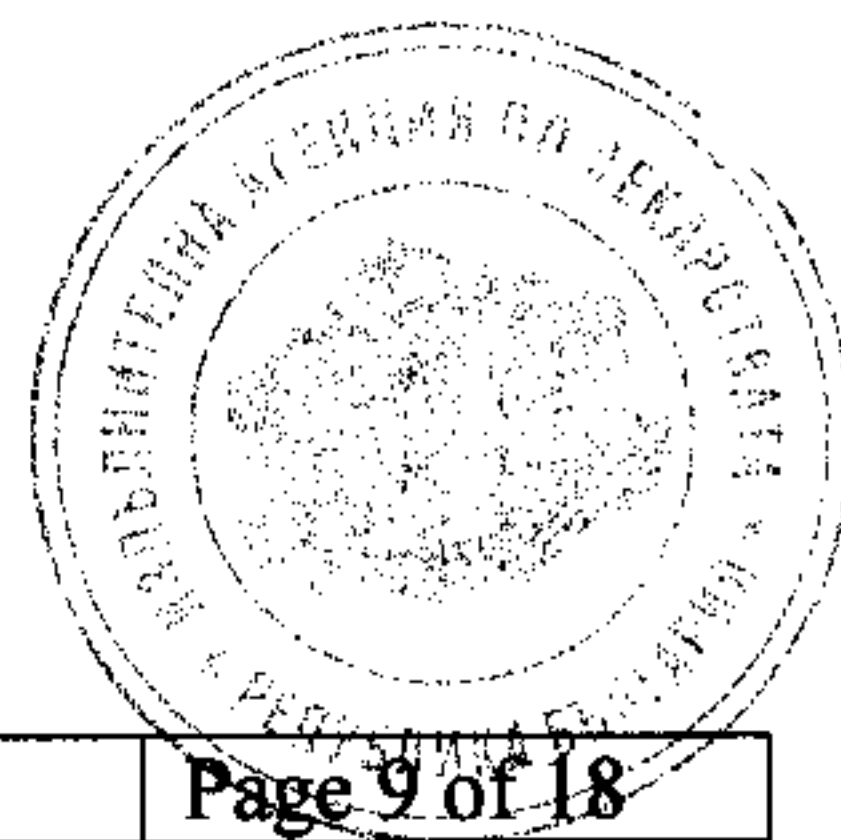
Лозартан

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи

Нечести: Анемия, пурпура на Henoch-Schönlein, екхимоза, хемолiza

Нарушения на имунната система

Редки: Анафилактични реакции, ангиоедем, уртикария



1.3.1	Losartan potassium + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: Анорексия, подагра

Психични нарушения

Чести: Безсъние

Нечести: Тревожност, тревожностни нарушения, паническо разстройство, объркване, депресия, абнормни сънища, нарушения на съня, сънливост, увредена памет

Нарушения на нервната система

Чести: Главоболие, замайване

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

Нарушения на окото

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

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: Вертиго, шум в ушите

Сърдечни нарушения

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

Съдови нарушения

Нечести: Васкулит

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: Кашлица, инфекция на горните дихателни пътища, запушване на носа, синусит, нарушения в синусите

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

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Коремна болка, гадене, диария, диспепсия

Нечести: Запек, зъбна болка, сухота в устата, газове в корема, гастрит, повръщане

Хепато-билиарни смущения

С неизвестна честота: Аномалии в чернодробната функция

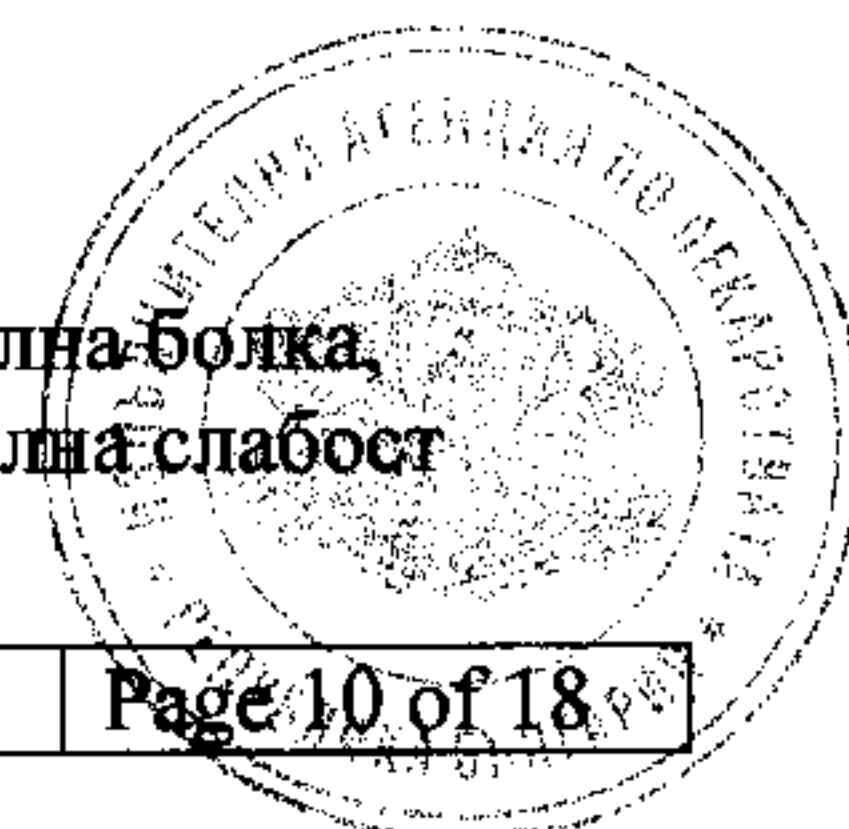
Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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 ставата, болка в коляното, костно-мускулна болка, болка в рамото, схващане, артралгия, артрит, коксалгия, фибромиалгия, мускулна слабост



1.3.1	Losartan potassium + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: Никтурия, често уриниране, инфекция на пикочните пътища

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: Понижено либидо, импотентност

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: Астения, умора, болка в гърдите

Нечести: Оток на лицето, треска

Изследвания

Чести: Хиперкалиемия, леко понижени хематокрит и хемоглобин

Нечести: Леко повишаване в серумните нива на урея и креатинин

Много редки: Повишаване на чернодробните ензими и билирубин.

Хидрохлоротиазид

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 замъглено зрение, ксантопсия

Съдови нарушения

Нечести: Некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит)

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: Респираторен дистрес, включително пневмонит и белодробен оток

Стомашно-чревни нарушения

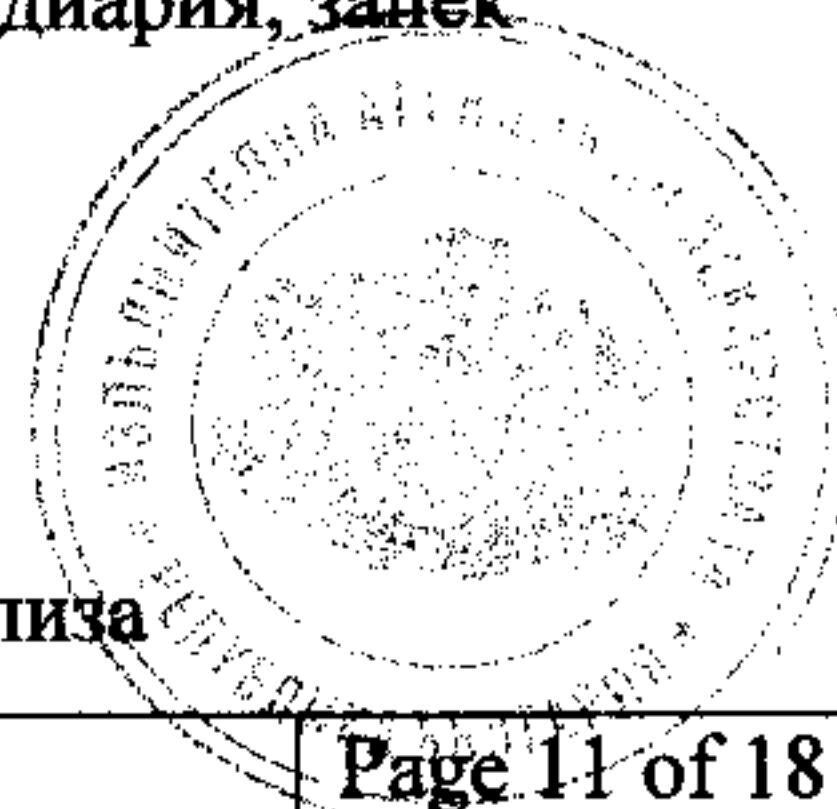
Нечести: Сиалоаденит, спазми, стомашно дразнене, гадене, повръщане, диария, запек

Хепато-билиарни смущения

Нечести: Иктер (интрахепатална холестаза), панкреатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: Фоточувствителност, уртикария, токсична епидермална некролиза



1.3.1	Losartan potassium + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: Мускулни спазми

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

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

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: Треска, замайване

4.9 Предозиране

Няма налична специфична информация за лечението на предозиране с лозартан/хидрохлоротиазид. Лечението е симптоматично и поддържащо. Лечението с лозартан/хидрохлоротиазид 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 чрез установените процедури.

Лозартан

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

Нито лозартан, 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

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

5.1 Фармакодинамични свойства

Лориста Н 50 mg/12,5 mg е фиксирана комбинация от лозартан и хидрохлоротиазид.

Лозартан-Хидрохлоротиазид



1.3.1	Losartan potassium + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

Компонентите на Лориста Н 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 лозартан блокира всички физиологично - обусловени действия на ангиотензин II и чрез инхибирането на алдостерон, може да предизвика намаляване на свързаната с диуретика загуба на калий.

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

Антихипертензивният ефект на лозартан/хидрохлоротиазид 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 същественото понижаване на кръвното налягане, лозартан/хидрохлоротиазид не е оказал клинично значим ефект върху сърдечната честота. При клинични изпитвания, след 12-седмична терапия с лозартан 50 mg/хидрохлоротиазид 12,5 mg, измерваното в седнало положение диастолично кръвно налягане е било намалено средно с до 13,2 mmHg.

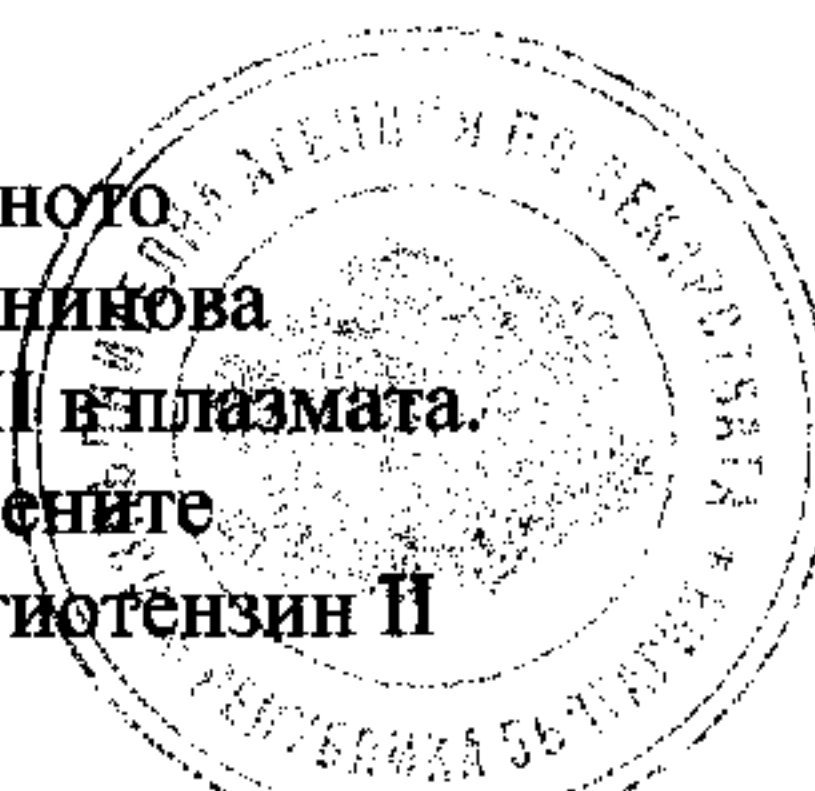
Лозартан/ хидрохлоротиазид е ефективен при понижаване на кръвното налягане на мъже и жени, чернокожи и нечернокожи, по-млади (< 65 години) и по-възрастни (над 65 години) пациенти, както и за всички степени на хипертония.

Лозартан

Лозартан 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. Лозартан селективно блокира AT1 рецептора. *In vitro* и *in vivo* лозартан и неговият физиологично активен карбоксилен метаболит (Е-3174) блокират всички действия на ангиотензин II, независимо от източника и пътя на синтеза.

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

По време на приложение на лозартан, премахването на ангиотензин II негативното въздействие върху рениновата секреция води до повишаване на плазмената ренинова активност (PRA). Повишаването на PRA води до повишаване на ангиотензин II в плазмата. Въпреки тези повишения, антихипертензивният ефект и потискането на плазмените концентрации алдостерон се поддържат, показвайки ефективна блокада на ангиотензин II



1.3.1	Losartan potassium + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

рецептора. След прекъсване на лозартан, PRA стойностите на ангиотензин II спадат до 3 дни до изходните стойности.

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

В едно проучване, специално предназначено за оценка на честотата на кашлица при пациенти, лекувани с лозартан, в сравнение с пациентите, лекувани с ACE инхибитори, честотата на кашлицата, отчетена от пациентите, получаващи лозартан или хидрохлоротиазид е подобна и е значително по-малко, отколкото при пациентите, лекувани с ACE инхибитор. В допълнение, по-цялостен анализ на 16 двойно-слепи клинични проучвания при 4131 пациенти, честотата на спонтанни съобщения за кашлица при пациенти, лекувани с лозартан 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 лозартан калий значително намалява протеинурията, частичната екскреция на албумин и IgG. Лозартан запазва скоростта на гломерулна филтрация и намалява филтрираната фракция. Като цяло, лозартан води до намаляване на пикочната киселина в серума (обикновено <0,4 mg/dl) което е постоянно при хронично лечение.

Лозартан няма ефект върху автономните рефлексии и няма продължителен ефект върху плазмения норепинефрин.

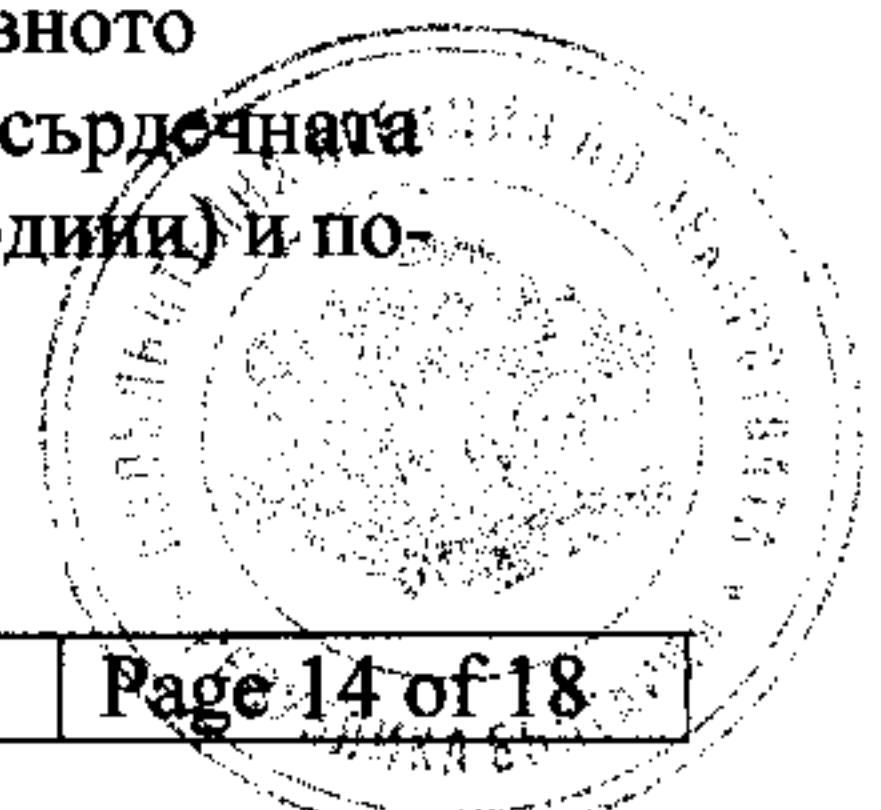
При пациенти с ляво камерна недостатъчност, дози от 25-mg и 50-mg лозартан водят до позитивни хемодинамични и неврохормонални ефекти, характеризиращи се с повишаване на сърдечния индекс и намаляване на белодробното капилярно налягане, системната съдова резистентност, средното системно артериално налягане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

Хипертонични изпитвания

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

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

Изпитване LIFE



1.3.1	Losartan potassium + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

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 лозартан 50 или веднъж дневно атенолол 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 лозартан или атенолол на 100 mg веднъж дневно. Допълнително антихипертензивно лекарство, с изключение на ACE инхибитор, ангиотензин-II- антагонист или бета блокер е добавяно към двете групи, за да се постигне желаното сравнимо понижение на кръвното налягане между групите.

Средната продължителност на проследяване е 4,8 години.

Първичен краен показател за проучването е бил съставният от кардиоваскуларната заболеваемост и смъртност, което се измерва чрез понижаване на общата честота на настъпване на сърдечносъдова смърт, инсулт и миокарден инфаркт. Кръвното налягане е значително намалено до сходни нива в двете групи.

Лечението с лозартан 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 лозартан намалява риска от инсулт с 25 % спрямо атенолол ($p=0,00195$ % доверителен интервал 0,63-0,89). Нивата на сърдечно-съдова смърт и миокарден инфаркт не се различават в лекуваните групи.

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 едновременно 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.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Лозартан

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

1.3.1	Losartan potassium + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

Разпределение

Лозартан

Както лозартан, така и активният му метаболит са $\geq 99\%$ свързани с плазмените протеини, особено с албумините. Обемът на разпределение на лозартан е 34 литра. Изследвания върху плъхове показват, че лозартан 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

Лозартан

Около 14 % от интравенозно или перорално- приложената доза лозартан, се превръща в активен метаболит. След пероралното или интравенозното прилагане на ¹⁴C-маркер на лозартан калий, циркулиращата плазмена радиоактивност се дължи на лозартан и активния му метаболит. Минимално конвертиране на лозартан 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

Лозартан

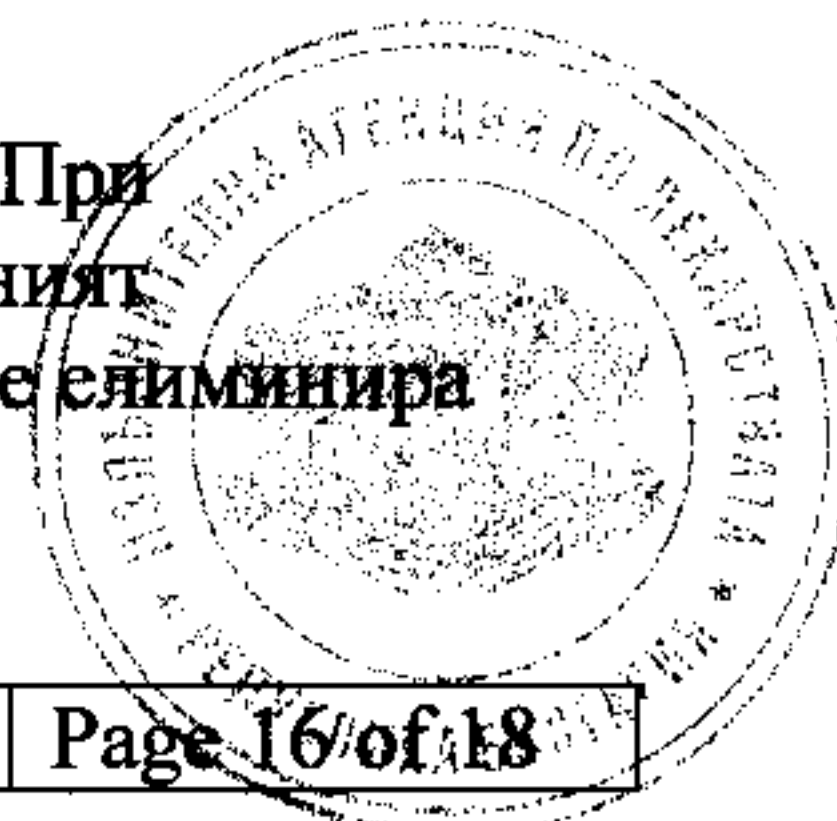
Плазменият клирънс на лозартан и активния му метаболит е съответно, около 600 mL/min и 50 mL/min респективно. Бъбречният клирънс на лозартан и активния му метаболит е съответно около 74 mL/min и 26 mL/min респективно. Когато лозартан се прилага орално, около 4% от дозата се отделя непроменена в урината,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

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

За елиминирането на лозартан допринасят, както жлъчната, така и уринната екскреция. След перорална доза от ¹⁴C-маркиран лозартан 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.



1.3.1	Losartan potassium + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

Характеристики на пациентите

Лозартан-хидрохлоротиазид

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

Лозартан

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

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни от конвенционални проучвания - фармакологични, генотоксични и за карциногенен потенциал, не разкриват потенциални рискове при лечение на хора. Токсичният потенциал на комбинацията лозартан/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 лозартановия компонент. Прилагането на комбинацията лозартан/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 лозартан/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 лозартан, странични ефекти за плода и новородените, включително бъбречна токсичност и смърт на плода, се наблюдават, когато бременни плъхове се третират с комбинацията лозартан/хидрохлоротиазид в късния гестационен период и/или през лактационния период.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лориста Н 50 mg/12.5 mg филмирани таблетки: прежелатинизирано царевично нишесте, микрокристална целулоза, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, хипромелоза, макрогол 4000, хинолинов жълт оцветител (E104), талк, титанов диоксид (E171).

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност



1.3.1	Losartan potassium + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да се пази от влага.

6.5 Данни за опаковката

Блистерна опаковка (Al фолио, PVC/PVDC фолио): 28 Lorista H 50 mg/12,5 mg филмирани таблетки (4 блистера по 7 таблетки) в картонена кутия.

Блистерна опаковка (Al фолио, PVC/PVDC фолио): 30 Lorista H 50 mg/12,5 mg филмирани таблетки (3 блистера по 10 таблетки) в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне /и работа

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

II -10478/08.03.2005

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

08.03.2005

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2009 год.

