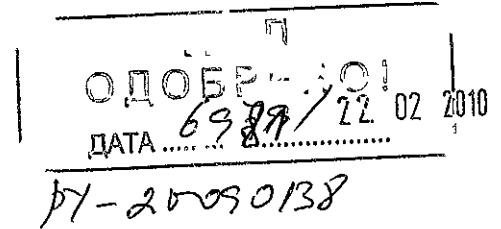


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tores 50 mg/12.5 mg film-coated tablets
Торес 50 mg/12.5 mg филмирани таблетки

Tores 100 mg/25 mg film-coated tablets
Торес 100 mg/25 mg филмирани таблетки



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Торес 50 mg/12.5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg лосартан (под формата на лосартан калий) и 12.5 mg хидрохлоротиазид като активни вещества.

Торес 100 mg/25 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg лосартан (под формата на лосартан калий) и 25 mg хидрохлоротиазид като активни вещества.

Помощни вещества:

Торес 50 mg/12.5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 115.80 mg лактоза монохидрат.

Торес 100 mg/25 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 231.60 mg лактоза монохидрат
За пълния списък на помощните вещества, виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Торес 50 mg/12.5 mg филмирани таблетки

Бели, кръгли таблетки

Торес 100 mg/25 mg филмирани таблетки

Бели, продълговати таблетки с делителна черта.
Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания



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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Торес може да се прилага с други антихипертензивни лекарства.

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.

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 Торес е една таблетка Торес 50 mg/12,5 mg (лосартан 50 mg/ НСТЗ 12,5 mg) веднъж дневно. За пациенти, които не отговарят адекватно на Торес 50 mg/12,5 mg или ½ таблетка Торес 100 mg/25 mg, дозировката може да се повиши на една таблетка Торес 100 mg/25 mg (лосартан 100 mg/хидрохлоротиазид 25 mg) веднъж дневно или две таблетки Торес 50 mg/12,5 mg веднъж дневно.

Максималната доза е една таблетка Торес 100 mg/25 mg веднъж дневно или две таблетки Торес 50 mg/12,5 mg веднъж дневно. Като цяло антихипертензивният ефект се постига в рамките на три седмици от започване на лечението.

Торес 100/12,5 (лосартан 100 mg/хидрохлоротиазид 12,5 mg) е наличен за пациенти, които приемат 100 mg лосартан и се нуждаят от допълнителен контрол на кръвното налягане.

По време на продължителна терапия с този лекарствен продукт, трябва да се проследяват следните показатели: серумни електролити (калий, натрий, калций), вещества, отделяни с урината, пикочна киселина, серумни липиди и кръвна захар.

Трябва да бъде осигурен достатъчен прием на течности.

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 лосартан/НСТЗ не трябва да се използват при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (т.е. креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 4.3).

Употреба при пациенти с намален интраваскуларен обем:

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

Употреба при пациенти с чернодробно увреждане

Лосартан/ НСТЗ 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 лосартан/хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при деца и юноши.

4.3 Противопоказания

- Свърхчувствителност към лосартан, към вещества, производни на сулфонамида (като хидрохлоротиазид) или към някое от помощните вещества.
- Клинично значима хиповолемия
- 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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лозартан

Ангиоедем

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

Хипотония и намаление на интраваскуларния обем:

Може да се появи симптоматична хипотония, особено след първата доза, при пациенти, които имат намален циркулационен обем и/или натрий след лечение с мощни диуретици, нискосолева 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 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, 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 цирроза, 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, като следствие от инхибицията на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, включително и за бъбречна недостатъчност (най-вече при пациенти, чиято бъбречна функция зависи от системата ренин-ангиотензин-алдостерон).



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 алдостеронизъм

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.

Коронарно сърдечно заболяване и цереброваскуларна болест:

Както при всеки антихипертензивен продукт, прекомерното понижение 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 лосартан не трябва да се започва по време на бременност. Освен в случаите, когато непрекъснатото лечение с Losartan/HTCZ 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 лосартан трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Хидрохлоротиазид

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.

Рискът от хипокалиемия е най-голям при пациенти с цироза на черния дроб, при пациенти подложени на форсирана диуреза, при пациенти с недостатъчен перорален прием на електролити и при пациенти подложени едновременно на терапия с кортикостероиди или адренкортикотропен хормон (АКТХ) (вж. т.4.5.).

Обратно, поради антагонизма на ангиотензин-II рецепторите (АТ₁) в резултат на компонентът лозартан на Торес филмирани таблетки, може да се развие хипокалиемия, по специално в случай на бъбречна недостатъчност и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет. Препоръчително е адекватно проследяване на серумния калий при рисковите пациенти. Наблюдавано е, че тиазидите увеличават уринарната екскреция на магнезия, което може да доведе до хипомагнезиемия.

Метаболитни и ендокринни ефекти

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

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

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

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

Бъбречно увреждане:

При бъбречна недостатъчност (гломерулна ултрафилтрация < 30 ml/min) хидрохлоротиазидът не е ефективен и дори води до увреждания тъй като скоростта на гломерулната филтрация е допълнително понижена. Заради това, Торес филмирани таблетки е противопоказан при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (тоест креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. т.4.3.).

Чернодробно увреждане:

Тиазидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с нарушени чернодробни функции или прогресиращи чернодробни заболявания, тъй като малки колебания във водно-електролитния баланс може да ускорят чернодробна кома. Торес не се препоръчва 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 ексацербация или активизиране на лупус еритематодес.

Употребата на Торес може да доведе до положителен резултат по време на допинг. Възможният ефект за здравето от употребата на Торес като допинг не може



прогнозиран като не могат да бъдат изключени тежки последици за здравето.

Помощни вещества

Пациенти с редки наследствени форми на галактозна непоносимост, дефицит на Lapp лактаза или глюкозо-галактозен малабсорбционен синдром не трябва да приемат този лекарствен продукт (вж.точка 6.1).

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, 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 медикаменти, 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.

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 или наркотици:

Може да възникне потенциране на ортостатична хипотония.

Антидиабетни лекарства - (перорални агенти 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 прилага 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 отделянето на електролитите, водещо най-често до хипокалемия.

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 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, битеридид)

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.

Дигиталисни 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 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, циаемазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол).
- Други (напр. бепридил, цизаприд, дифемания, 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.

Амфотерацин В (парентерален), кортикостероиди, АСТН или стимулиращи лаксативи
Хидрохлоротиазид може да засили електролитния дисбаланс, особено хипокалиемията.

Бета-блокери и диазоксид

Хипергликемичният ефект на бета-блокери и диазоксид може да се засили от тиазидите.

Амантадин

Тиазидите могат да увеличат риска от поява на странични ефекти предизвикани от лечение с амантадин.

Тетрациклини:

Едновременният прием на тетрациклини и тиазиди увеличава риска от тетрациклин-индуцирано повишение на нивата на уреята. Това взаимодействие вероятно не е приложимо за доксициклин.

Хинидин:

Клирънсът на хинидин може да бъде намален при едновременен прием на хидрохлоротиазид и хинидин.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Използването на Торес не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж.



точка 4.4). Използването на Торес 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 (AIIIRA), 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, олигохидрамниона, забавена 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 Торес, се препоръчва ехографски контрол на бъбречната функция и черепа.

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

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 прееклампсия, 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

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изпитвания върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това трябва да се има предвид, че понякога може да възникне замаяване и сънливост по време на антихипертензивно лечение, най-вече в началото на лечението или при повишаване на дозата, 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: $\geq 1/100, < 1/10$

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: (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 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 лосартан калий/хидрохлоротиазид, са следните:

Лосартан

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи

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

Нарушения на имунната система

Редки: Анафилактични реакции, ангиоедем, уртикария

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

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: Хипотония, ортостатична хипотония, 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, болести на носните синуси
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, подуване на корема, гастрит, повръщане

Хепато-билиарни смущения

Неизвестни: 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

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 замъгляване на зрението, 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

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: Мускулни крампи

Нарушения на бъбреците и тикочните 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 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 (тип 1) антагонист и тиазиден диуретик, Антихипертензивни



АТС код: C09DA01

Лосартан-Хидрохлоротиазид

Компонентите на Торес са показали, че имат адитивен ефект върху редуцията на кръвното налягане, като намаляват кръвното налягане в по-голяма степен, в сравнение с всеки от компонентите поотделно. Счита се, че този ефект е резултат от сполучливото действие на двата компонента. В допълнение, хидрохлоротиазид, в резултат на диуретичния си ефект, увеличава плазмената ренинова активност, повишава алдостероновата секреция, намалява серумния калий и повишава 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.

По време на приложение на лосартан, премахването на ангиотензин II негативното въздействие върху рениновата секреция води до повишаване на плазмената ренинова активност (PRA).

Повишаването на PRA води до повишаване на ангиотензин II в плазмата. Въпреки тези повишения, антихипертензивният ефект и потискането на плазмените концентрации алдостерон се поддържат, показвайки ефективна блокада на ангиотензин II рецептора. След прекъсване на лосартан, PRA стойностите на ангиотензин II спадат до 3 дни до изходните стойности.

И лосартан и 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 лосартан в тегловно отношение.

При хипертоници без диабет с протеинурия, приложението на лосартан калий значително намалява протеинурията, частичната екскреция на албумин и IgG. Лосартан запазва скоростта на гломерулна филтарция 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 водило 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 левокамерна хипертрофия.

Пациентите се рандомизират да получават веднъж дневно лосартан 50 или веднъж дневно ателолол 50 mg. Ако желаното кръвно налягане (< 140/90 mmHg) не е било постигнато, първо е прибавян хидрохлоротиазид (12,5 mg) и при нужда след това е увеличавана дозата на лосартан или ателолол на 100 mg веднъж дневно. Допълнително антихипертензивно лекарство, 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 ателолол за пациенти, при които настъпва събитие, включено в първичния съставен краен показател. Това се обяснява най-вече с намаление честотата на инсулт. Лечението с лосартан намалява риска от инсулт с 25 % спрямо ателолол (p=0,001 95 % доверителен интервал 0,63-0,89). Нивата на 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. Той въздейства върху дисталния ренален тубулден 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.



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.

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 ≥ 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 200 mg.

След перорално приложение, плазмените концентрации на лосартан и активния му метаболит намаляват полиекспоненциално като времето на полуживот е съответно около 1.5 часа и 1.5 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 ^{14}C -маркиран лосартан при човека, се открива около 35 % от радиоактивността в урината и 58 % в изпражненията.

Хидрохлоротиазид

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

Характеристики на пациентите

Лосартан-хидрохлоротиазид

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

Лосартан

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

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 понижаване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и повишаване на урея в серума, понижаване на теглото на сърцето (без хистологично съответствие) и стомашно-чревни промени (лезии по лигавицата, язви, ерозии, кръвоизливи). Няма данни за тератогенност при плъхове или зайци третирани с комбинацията лосартан/хидрохлоротиазид. Токсичност за плода, изразяваща се в леко повишение на броя на ребрата в поколение F₁ се наблюдава, когато женските се третират преди и по време на гестационния период. Както се наблюдава в проучвания само с лосартан, 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

Безводен, силициев диоксид

Магнезиев стеарат



Филмова обвивка:

Хипромелоза
Макрогол 400
Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

18 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30° С.

6.5 Данни за опаковката

ПВХ-/ПВДХ алуминиев блистер

Торес 50 mg/12.5 mg филмирани таблетки

Опаковки от 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 112,126, 154 и 196 филмирани таблетки

Торес 100 mg/25 mg филмирани таблетки

Опаковки от 10,28,30,56,60, 98 и 112 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се унищожат в съответствие с местните 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

20080150

20080151

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

08.08.2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Ноември 2009

