

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Торес 100 mg/12,5 mg филмирани таблетки  
Tores 100 mg/12.5 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

**Торес 100 mg/12.5 mg филмирани таблетки**

1 филмирана таблетка съдържа 100 mg лозартан калий еквивалентен на 91,52 mg лозартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид.

Помощни вещества: 1 филмирана таблетка съдържа 231,60 mg лактоза монохидрат.

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

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бяла, продълговата, двойноизпъкнала таблетка.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Торес е показан за лечение на есенциална хипертония при пациенти, на които кръвното налягане не може да бъде адекватно контролирано само с лозартан или хидрохлоротиазид приложени самостоятелно.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лозартан/ Хидрохлоротиазид филмирани таблетки може да се прилага едновременно с други антихипертензивни лекарства.

Лозартан/ Хидрохлоротиазид филмирани таблетки трябва да се приемат цели (да не се дъвчат) един път дневно с чаша вода.

Лозартан/ Хидрохлоротиазид може да се приема с или без храна.

Хипертония

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>20100184</u>
Разрешение № <u>П-9067</u> , 16. 03 2010
Одобрение № .....



Комбинацията лозартан/хидрохлоротиазид не трябва да се използва като начална терапия, а при пациенти, на които кръвното налягане не може да бъде адекватно контролирано само с лозартан или хидрохлоротиазид приложени самостоятелно.

Титриране на дозата с компонентите (лозартан и хидрохлоротиазид) е препоръчителна. Когато е клинично обосновано при пациенти, при които кръвното налягане не е адекватно контролирано, е възможно директно преминаване от монотерапия към лечение с фиксирана комбинация.

Обичайната поддържаща доза е 1 филмирана таблетка Лозартан Хидрохлоротиазид 50 mg/ 12,5 mg веднъж дневно.

При пациенти, които не реагират адекватно на 1 филмирана таблетка Лозартан Хидрохлоротиазид 50 mg/ 12,5 mg дозата може да бъде увеличена до Лозартан Хидрохлоротиазид 100 mg/ 25 mg веднъж дневно. Максималната дневна доза е една таблетка Лозартан Хидрохлоротиазид 100 mg/ 25 mg веднъж дневно.

Най-общо антихипертензивен ефект е постигнат три до четири седмици след началото на лечението.

Лозартан / Хидрохлоротиазид 100 mg/ 12,5 mg е за пациенти, на които е определена доза от 100 mg лозартан, но се нуждаят от допълнителен контрол на кръвното налягане.

#### Приложение при пациенти с увредена бъбречна функция и пациенти подложени на хемодиализа:

Не е необходимо първоначално адаптиране на дозата при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-50 ml/min). Не е препоръчително приложението на Лозартан/ Хидрохлоротиазид (при пациенти подложени на хемодиализа. Лозартан / Хидрохлоротиазид филмирани таблетки не трябва да се използват при пациенти с тежко бъбречно увреждане (тоест креатининов клирънс <30 ml/min) (вж. т. 4.3).

#### Приложение при пациенти с намален интраваскуларен обем:

Загубата на обем и/или натрий трябва да бъде коригирана преди приложението на Лозартан / Хидрохлоротиазид филмирани таблетки.

#### Приложение при пациенти с чернодробни увреждания

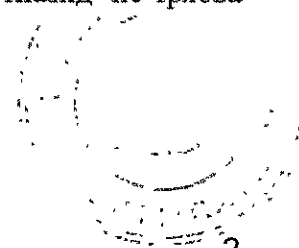
Лозартан / Хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. т. 4.3.).

#### Приложение при пациенти в старческа възраст

Обикновено не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

#### Приложение при деца и юноши(под 18 годишна възраст)

Липсва опит при деца и юноши. Заради това, Лозартан / Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при деца и юноши.



### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към лозартан, производни на сулфонамида (като хидрохлоротиазид) или към някое от помощните вещества.
- Резистентна на терапия хипокалиемия или хиперкалциемия
- Тежки чернодробни нарушения, холестаза и билиарни обструктивни нарушения
- Рефракторна хипонатриемия
- Симптоматична хиперурекия/подагра
- Втори и трети триместър на бременността (вж. т. 4.4 и 4.6)
- Кърмене (вж. т. 4.6)
- Тежко бъбречно увреждане ( 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 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 Лозартан / Хидрохлоротиазид филмирани таблетки (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 подходи с внимание. Поради това стойностите на плазмените концентрации на калий и креатининовия клирънс трябва да бъдат непрекъснато проследявани, 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 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 тежки чернодробни увреждания. Следователно Лозартан / Хидрохлоротиазид 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 инхибирането на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, включително и за бъбречна недостатъчност

(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. 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:*

Липсва опит с пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

#### *Първичен алдостеронизъм*

Пациенти страдащи от първичен алдостеронизъм по принцип не се повлияват от антихипертензивни лекарства действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостерон системата. Поради това употребата на Лозартан Хидрохлоротиазид таблетки не се препоръчва.

#### *Коронарно сърдечно заболяване и мозъчно-съдово заболяване:*

Както при всички антихипертензивни лекарства, прекаленото понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемични кардиоваскуларни и цереброваскуларни заболявания може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

#### *Сърдечна недостатъчност:*

При пациенти страдащи от сърдечна недостатъчност, с или без бъбречна недостатъчност е налице, както и при другите лекарства действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензин системата, риск от поява на тежка артериална хипотония, и (много често) бъбречна недостатъчност.

#### *Аортна и митрална клапна стеноза, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия:*

Както при други вазодилататори е необходимо специално внимание при пациенти страдащи от аортна или митрална стеноза, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

#### *Етнически различия:*

Наблюденията при инхибиторите на ангиотензин конвертирация ензим, лозартан и другите ангиотензинови антагонисти показват, че те са очевидно по-малко ефективни в понижаването на кръвното налягане при представители от черната раса в сравнение с тези от бялата раса, вероятно поради превалирането на ниския-ренинов статус при чернокожите хипертоници.

#### *Бременност :*



Лечение с Лозартан / Хидрохлоротиазид не трябва да се започва по време на бременност. Освен в случаите, когато непрекъснатото лечение с Лозартан/хидрохлоротиазид 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 хиперурикемията и/или подагра при определени пациенти. Понеже лозартан намалява пикочната киселина, в комбинация с хидрохлоротиазид, той отслабва причинената от диуретика хиперурикемия.

#### *Чернодробни увреждания:*

Тиазидите трябва да се използват с внимание при пациенти с увредена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като малка промяна на водно-електролитния баланс може да предизвика чернодробна кома. Торес филмирани таблетки е противопоказан при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (вж. т. 4.2., 4.3. и т.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 активиране на лупус еритематодес.

#### *Помощни вещества*

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат.

Пациенти страдащи от редки вродени проблеми като галактоземия, малабсорбция на глюкоза/галактоза или с недостатъчност на ензима лактаза не трябва да приемат това лекарство.

#### **4.5 Взаимодействия 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.

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

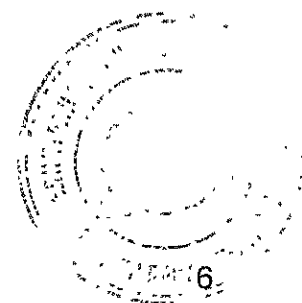
##### Хидрохлоротиазид

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

*Алкохол, барбитурати или наркотици:*

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 анион-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 отделянето на електролитите, най-често 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, недеполяризираци (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)*

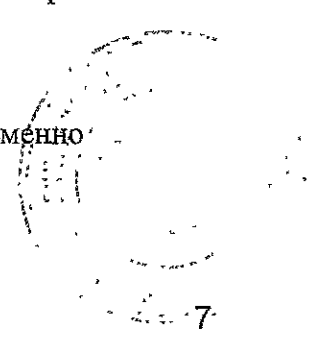
Тиазидите могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксични лекарствени продукти и да засилят техните миелосупресивни ефекти.

*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 хипомагнезиемия 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 смущения в серумния калий (напр. дигиталисови гликозиди и противоаритмични средства) и 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, циаемеазин, 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*

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

### *Йодно-контрастни вещества*

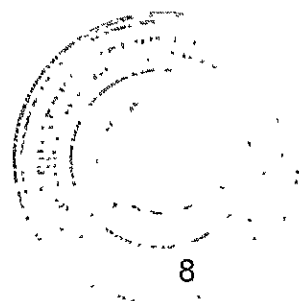
В случай на диуретик-индуцирана дехидратация, има повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено с високи дози на йодни продукти. Пациентите трябва да бъдат рехидратирани преди приемът.

*Лекарствени продукти асоциирани със загуба на калий и хипокалиемия, напр. амфотерацин В (парентерален), кортикостероиди, АСТН или лаксативи*

Хидрохлоротиазид може да засили електролитния дисбаланс, особено хипокалиемията.

## **4.6 Бременност и кърмене**

### ***Бременност***





Не се препоръчва употребата на антагонисти на ангиотензин II рецепторите по време на първия триместър на бременността (вж. т. 4.4). Не трябва да се употребяват антагонисти на ангиотензин II рецепторите по време на втория и третия триместър на бременността (вж. т.4.3).

Няма епидемиологични данни относно риска от тератогенност при употребата на АСЕ инхибитори по време на първия триместър на бременността, все пак обаче не може да бъде изключено слабо повишаване на възможния риск от употребата им. Тъй като липсват данни от контролирани епидемиологични проучвания относно риска от приложението на Ангиотензин II рецепторни инхибитори (АПРАs), подобен риск може да съществува и за този клас лекарствени продукти.

При пациентки планиращи бременност терапията с Ангиотензин II рецепторни блокери трябва да бъде заменена с алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност по отношение на бременността, освен в случаите, когато продължаването на терапията е абсолютно наложително. При диагностициране на бременност, лечението с Ангиотензин II рецепторни блокери трябва да бъде спряно незабавно и ако е приложимо да бъде започната алтернативна антихипертензивна терапия.

Употребата на Ангиотензин II рецепторни блокери по време на втория и третия триместър на бременността води до фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (остра бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също т.5.3).

Ако се приемат Ангиотензин II рецепторни блокери по време на бременността е препоръчително да се провежда регулярно ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа от втория триместър на бременността нататък.

Новородени, майките на които са приемали Ангиотензин II рецепторни блокери по време на бременността трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на хипотония (вж. също т.4.3. и т. 4.4).

Не се препоръчва употребата на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър, поради липса на опит при тази популация.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Като се вземе под внимание фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, съществува риск от фето-плацентарна перфузия и може да предизвика жълтеница при новороденото, нарушен електролитен баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се приема при гестационен едем, гестационна хипертония или преекламписия поради риск от намален обем на плазмата и плацентна хипоперфузия, без да бъде оказан благоприятен ефект върху самото заболяване.

Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага за есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки случаи, когато не може да се приложи друго лечение.

### **Кърмене**

Поради недостатъчната налична информация за употребата на Тореспо време на кърмене, лекарственият продукт не се препоръчва, а трябва да се изберат алтернативни терапии с по-добри профили на безопасност спрямо кърменето, особено при новородени или преждевременно родени кърмачета.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани изследвания относно повлияването върху способността за шофиране и работа с машини.

Все пак, когато се шофира или се работи с машини трябва да се има предвид, че е възможно понякога да се появи замайване или сънливост когато се провежда антихипертензивна терапия, особено в началото на лечението или при увеличаване на дозировката, както и при едновременния прием на алкохол по време на терапията.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); много редки ( $< 1/10,000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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 аланин-аминотрансферазата (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 лимфната система*

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

##### *Нарушения на имунната система*

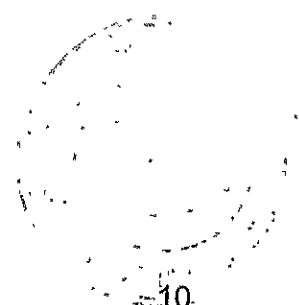
Редки: Анафилактични реакции, ангиоедем, уртикария

##### *Нарушения на метаболизма и храненето*

Нечести: Анорексия, подагра

##### *Психични нарушения*

Чести: Безсъние



Нечести: Тревожност, тревожностни нарушения, паническо разстройство, объркване, депресия, абнормни сънища, нарушен сън, 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, подуване на корема, гастрит, повръщане

*Хепато-билиарни нарушения*

С неизвестна честота: Аномалии в чернодробната функция

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Нечести: Алопеция, 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

*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, хемолитична 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: Спалоаденит, 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 спазми

#### *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

### **4.9 Предозиране**

Няма налична специфична информация за лечението на предозиране на 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 (вагусно) 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 (хипокалемия, хипохлоремия, хипонатремия) и дехидратация като резултат от прекомерна 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: Ангиотензин II антагонисти и диуретици.

АТС код: C09DA01

### Лозартан и хидрохлоротиазид в комбинация

Компонентите на Лозартан / Хидрохлоротиазид показват адитивен ефект върху понижаването на кръвното налягане, като понижават кръвното налягане в по-голяма степен, отколкото, ако се прилагат самостоятелно. Този ефект е най-вероятно в резултат на съвместното действие на двата компонента на лекарствения продукт. В резултат на диуретичния си ефект, хидрохлоротиазидът повишава активността на плазмения ренин и секрецията на алдостерон, понижава нивата на серумния калий и повишава нивата на ангиотензин II. Прилагането на лозартан блокира всички значими физиологични ефекти на ангиотензин II и чрез инхибирането на алдостерона може да доведе намаляване на загубата на калий свързана с приложението на диуретика.

Лозартан показва слаб и преходен урикозуричен ефект. Хидрохлоротиазидът предизвиква умерено повишаване на нивата на пикочната киселина, така че комбинацията на лозартан с хидрохлоротиазид води до намаляване на диуретик-индуцираната хиперурикемия.

Антихипертензивният ефект е устойчив за период от 24 часа. При клинични изпитвания, продължили най-малко една година, антихипертензивният ефект се запазил с продължаване на терапията. Независимо от същественото понижаване на кръвното налягане, прилагането на 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 ангиотензин II рецепторен (тип AT<sub>1</sub>) антагонист. Ангиотензин II е мощен вазоконстриктор, основният активен хормон на ренин-ангиотензин системата и е определящ в патофизиологията на хипертонията. Ангиотензин II се свързва с AT<sub>1</sub> рецепторите намиращи се в много тъкани (напр. гладката съдова мускулатура, надбъбречната жлеза, бъбреците и сърцето) и предизвиква важни биологични действия, включително вазоконстрикция и освобождаване на алдостерон. Ангиотензин II стимулира пролиферацията на клетките на гладката съдова мускулатура.

Лозартан блокира селективно AT<sub>1</sub> рецепторите. Лозартан и неговият фармакологично активен метаболит - карбоксилна киселина-E-3174 инхибират *in vitro* и *in vivo* всички физиологично значими ефекти на ангиотензин II, независимо от източника или пътя на техния синтез.

Лозартан няма агонистичен ефект и не блокира други хормонални рецептори или йонни канали важни в сърдечно-съдовата регулация. Освен това, лозартанът не

инхибира АСЕ (киназа II), ензимът разграждащ брадикинин. Следователно, няма потенциране на предизвиканите от брадикинин нежелани ефекти. По време на приложението на лозартан премахването на ангиотензин II негативната обратна връзка върху рениновата секреция води до повишена плазмена ренинова активност (ПРА). Повишаването на ПРА води до повишаване на нивата 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 лозартан, ПРА 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.

При проучване създадено специално да оцени честотата на поява на кашлица при пациенти лекувани с лозартан по отношение на пациенти лекувани с АСЕ-инхибитори, честотата на поява на кашлица съобщавана от пациенти приемали лозартан или хидрохлоротиазид е подобна и значително по-ниска, отколкото при пациентите лекувани с АСЕ-инхибитор. В допълнение, при пълен анализ на 16 двойно-слепи клинични проучвания при 4131 пациенти, честотата на спонтанно съобщавана кашлица при пациенти лекувани с лозартан е била подобна (3.1%) на тази при пациенти лекувани с плацебо (2.6%) или хидрохлоротиазид (4.1%), докато честотата при лечение с АСЕ-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 вклиненото белодробно капилярно налягане, системната съдова резистентност, средното системно артериално налягане и сърдечната честота и съответно намаление на циркулиращите нива на алдостерон и норепинефрин. Появата на хипотония при тези пациенти със сърдечна недостатъчност е дозозависима.

#### Хипертонични изпитвания

При 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 интервала

между дозите 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

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 ателолол 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 лозартан или ателолол на 100 mg веднъж дневно. Допълнително антихипертензивно лекарство, не АСЕ 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 сърдечно-съдова 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 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 лозартан 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

Хидрохлоротиазидът е тиазиден диуретик. Механизмът на действие на тиазидните диуретици не е напълно изяснен. Тиазидите повлияват бъбречните тубуларни механизми на електролитна реабсорбция директно повишавайки екскрецията на натрий и хлориди в приблизително еквивалентни количества.

Диуретичният ефект на хидрохлоротиазидът води до намаляване на плазмения обем, повишава плазмената ренинова активност и алдостероновата секреция, с последващо повишаване на загубите на уринарен калий и бикарбонат и понижаване на нивата на серумния калий.

Ренин-алдостероновата връзка е медирана от ангиотензин II и поради това съвместното прилагане на антагонист на ангиотензин II рецепторите води до 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 перорално приложение лозартан се абсорбира добре и се подлага на ефект на първо преминаване през черния дроб - метаболизъм, при което се образува активния метаболит - карбоксилна киселина и други неактивни метаболити. Системната бионаличност на лозартан таблетки е приблизително 33%. Средната пикова концентрация на лозартан и неговия активен метаболит се достигат съответно след 1 час и за 3-4 часа. Няма клинично значим ефект върху профила на плазмените концентрации на лозартан, когато лекарството се е прилагало със стандартна храна.

### ***Разпределение***

#### Лозартан:

Както лозартан така и неговия активен метаболит са свързани  $\geq 99\%$  към плазмените протеини, основно към албумина. Обемът на разпределение на лозартан е 34 литра. Изследвания при плъхове показват, че, лозартанът преминава слабо през кръвно мозъчната бариера, ако това е възможно.

#### Хидрохлоротиазид:

Хидрохлоротиазидът преминава плацентарната, но не преминава кръвно-мозъчната бариера и се екскретира с кърмата.

### ***Биотрансформация***

#### Лозартан:

Около 14% от интравенозно или перорално приложената доза на лозартан се превръща в активния му метаболит. След перорално или интравенозно приложение на  $^{14}\text{C}$ -белязан лозартан калий циркулиращата в плазмата радиоактивност се дължи основно на лозартан и активният му метаболит. Минимално конвертиране на лозартан до активния му метаболит е било наблюдавано при около 1% от изследваните пациенти. Освен основния метаболит се образуват и неактивни метаболити, вкл. два главни метаболита образувани чрез хидроксилиране на бутиловата странична верига и един второстепенен метаболит- N-2 тетразол глюкорунид.

### ***Елиминиране***

#### Лозартан:

Плазменният клирънс на лозартан и на активния му метаболит е съответно около 600 ml/min и 50 ml/min. Бъбречният клирънс на лозартан и активния му метаболит е съответно около 74 ml/min и 26 ml/min. Когато лозартан се прилага перорално, около 4% от дозата се отделя непроменена с урината, и около 6% от дозата се отделя като активен метаболит. Фармакокинетиката на лозартан и активният му метаболит е линейна при перорални дози лозартан калий до 200 mg. След перорално приложение,

плазмените концентрации на лозартан и активният му метаболит намаляват полуксепоненциално, като времето на полуелиминиране е съответно около 2 часа и 6-9 часа. Нито лозартан, нито активният му метаболит кумулират значително в плазмата по време на лечение с дози 100 mg един път дневно.

Както жлъчната така и уринарната екскреция допринасят за елиминирането на лозартан и неговите метаболити. След перорална доза  $^{14}\text{C}$ -белязан лозартан при хора, около 35% от радиоактивността се открива в урината и 58% в изпражненията.

#### Хидрохлоротиазид:

Хидрохлоротиазидът 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***

##### Лозартан и хидрохлоротиазид комбинирани таблетки:

Плазмените концентрации на лозартан и неговия активен метаболит и абсорбцията на хидрохлоротиазид при хипертоници в старческа възраст не са значително различни от тези на хипертоници в по-млада възраст.

##### Лозартан:

При перорално приложение при пациенти с лека до умерена алкохолна цироза на черния дроб, плазмените концентрации на лозартан и неговия активен метаболит са били съответно, 5-пъти и 1.7-пъти по-големи от тези наблюдавани при млади мъже доброволци.

Нито лозартан нито неговият метаболит могат да бъдат отстранени чрез хемодиализа.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

На базата на проведените конвенционални изследвания по отношение на обща фармакология, генотоксичност и карциногенен потенциал предклиничните данни за безопасност не показват особен риск при хора.

Токсичният потенциал на комбинацията лозартан/хидрохлоротиазид е оценена в изследвания за хронична токсичност при плъхове и кучета с продължителност до 6 месеца и промените наблюдавани при тези изследвания с лекарствената комбинация са се дължали основно на лозартановият компонент. Приложението на лозартан/хидрохлоротиазид в комбинация индуцира понижаване в параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), увеличаване на урейния азот в серума, понижаване на телото на сърцето (без наличие на хистологична корелация) и стомашно-чревни промени (лезии на мукозните мембрани, язви, ерозия, хеморагия)

Няма доказателства за тератогенност при плъхове или зайци третирани с лозартан/хидрохлоротиазид в комбинация. Фетална токсичност при плъхове е била наблюдавана когато женските плъхове са били третирани преди и по време на бременността и се е изразила в слабо нарастване на излишните ребра в F<sub>1</sub> поколението. Както е било наблюдавано и при самостоятелни изследвания с лозартан, когато

бременни плъхове са били третирани с комбинацията лозартан/хидрохлоротиазид по време на късната бременност и/или кърмене са били наблюдавани фетални и неонатални странични ефекти, вкл. бъбречна токсичност и смърт на зародиша.

## **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**

9 месеца.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 30° C.

### **6.5 Данни за опаковката**

ПВХ-/ПВДХ алуминиев блистер

*Опаковки от 28, 30, 56, 98, 100, 126, 154, 182 и 196 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 изхвърлят 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**

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

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

**Ноември 2009**

