

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Losartan plus ESP Pharma
Лосартан плюс ЕСП Фарма

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20100232
Разрешение №	9671, 28.05.2010
Одобрение №	1

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Losartan plus ESP Pharma 50 mg/12,5 mg film-coated tablets
Лосартан плюс ЕСП Фарма 50 mg/12,5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg лосартан калий (losartan potassium) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

За пълния списък на помощните вещества вижте т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Лосартан плюс ЕСП Фарма 50 mg/12,5 mg филмирани таблетки: бели, кръгли, двойноизпъкнали, 8 mm филмирани таблетки, с делителна черта от двете страни, с надпис LN1 от едната страна.

Делителната черта служи само за улесняване на счупването на таблетката за по-лесно преглъщане, а не за да се разделя на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лосартан плюс ЕСП Фарма е показан за лечение на есенциална хипертония при пациенти, чието кръвно налягане не е достатъчно добре контролирано с лосартан или хидрохлоротиазид, приложени самостоятелно.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лосартан плюс ЕСП Фарма може да се прилага с други антихипертензивни средства.
Лосартан плюс ЕСП Фарма таблетки трябва да се приема с чаша вода.
Лосартан плюс ЕСП Фарма може да се приема с или без храна.

Хипертония

Лосартан/хидрохлоротиазид не е предназначен за начална терапия, а при пациенти, чието кръвно налягане не е задоволително контролирано с лосартан или хидрохлоротиазид самостоятелно. Препоръчва се титриране на дозата на отделните компоненти (лосартан и хидрохлоротиазид).

Когато е клинично подходящо, може да се обмисли директна промяна от монотерапия към фиксирана комбинация при пациенти, чието кръвно налягане не е достатъчно добре контролирано.

Обичайната поддържаща доза Лосартан плюс ЕСП Фарма е една таблетка Лосартан плюс ЕСП Фарма 50 mg/12,5 mg (лосартан 50 mg/хидрохлоротиазид 12,5 mg) веднъж дневно. При

пациенти, които не се повлияват достатъчно от Лосартан плюс ЕСП Фарма 50 mg/12,5 mg, дозата може да се увеличи на две таблетки Лосартан плюс ЕСП Фарма веднъж дневно. Максималната доза е две таблетки Лосартан плюс ЕСП Фарма 50 mg/12,5 mg веднъж дневно. Общо взето, антихипертензивният ефект се постига до три-четири седмици след началото на терапията.

Приложение при пациенти с увредена бъбречна функция и пациенти на хемодиализа

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с умерено увреждане на бъбречната функция (т.е. креатининов клирънс 30-50 ml/min). Таблетките лосартан/хидрохлоротиазид не се препоръчват при пациенти на хемодиализа. Лосартан/хидрохлоротиазид таблетки не трябва да се прилагат при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) (вижте точка 4.3).

Приложение при пациенти с намален интраваскуларен обем

Изчерпването на обема и/или натрия трябва да се коригира преди приложението на лосартан/хидрохлоротиазид таблетки.

Приложение при пациенти с чернодробно увреждане

Лосартан плюс ЕСП Фарма е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вижте точка 4.3).

Приложение при пациенти в старческа възраст

Обикновено корекция на дозата не се налага при пациенти в старческа възраст.

Приложение при деца и юноши (< 18 години)

Няма опит от приложение при деца и юноши. По тази причина, лосартан/ хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при деца и юноши.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към лосартан, производни на сулфонамидите вещества (като хидрохлоротиазид) или към някои от помощните вещества (вижте точка 6.1)
- Резистентна на терапия хипокалиемия или хиперкалиемия
- Тежко чернодробно увреждане; холестаза и обструктивни билиарни нарушения
- Рефракторна хипонатриемия
- Симптоматична хиперурикемия/подагра
- Второто и третото тримесечие на бременността (вижте точки 4.4 и 4.6)
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min)
- Анурия

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Лосартан

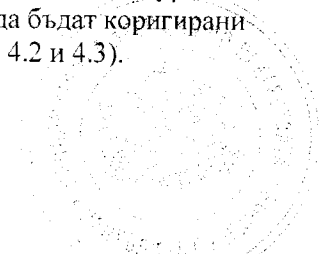
Ангиоедем

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

Хипотония и намален интраваскуларен обем

Възможно е да настъпи симптоматична хипотония, особено след първата доза, при пациенти, които имат намален обем и/или изчерпване на натрия в резултат на терапия с мощни диуретици, ограничен прием на сол, диария или повръщане. Такива състояния трябва да бъдат коригирани преди приложението на Лосартан плюс ЕСП Фарма таблетки (вижте точки 4.2 и 4.3).

Електролитен дисбаланс



Електролитният дисбаланс се среща често при пациенти с бъбречно увреждане, със или без диабет, и трябва да се вземат мерки. По тази причина, плазмените концентрации на калия и стойностите на креатининовия клирънс трябва да се следят внимателно; особено внимателно трябва да се наблюдават пациентите със сърдечна недостатъчност и креатининов клирънс между 30-50 ml/min.

Не се препоръчва едновременна употреба на калий-съхраняващи диуретици, добавки с калий и калий-съдържащи заместители на солта, с лосартан/хидрохлоротиазид (вижте точка 4.5).

Увреждане на чернодробната функция

На базата на фармакокинетични данни, които показват значително повишени плазмени концентрации на лосартан при пациенти с цироза, Лосартан плюс ЕСП Фарма трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за леко до умерено чернодробно увреждане. Няма терапевтичен опит от приложението на лосартан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. По тази причина, Лосартан плюс ЕСП Фарма е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вижте точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Увреждане на бъбречната функция

Като следствие от инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, се съобщават промени в бъбречната функция, включително и бъбречна недостатъчност (особено при пациенти, чиято бъбречна функция зависи от ренин-ангиотензин-алдостероновата система, като пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или предшестваща бъбречна дисфункция). Както и при други лекарства, които въздействат на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, има съобщения за повишени стойности на кръвна урея и серумния креатинин при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен бъбрек; тези промени в бъбречната функция могат да бъдат обратими след прекратяване на терапията. Лосартан трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен бъбрек.

Бъбречна трансплантация

Няма опит при пациенти с наскоро направена бъбречна трансплантация.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациенти с първичен алдостеронизъм обикновено не се повлияват от антихипертензивни средства, които действат чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин. Ето защо, не се препоръчва употребата на Лосартан плюс ЕСП Фарма таблетки.

Коронарно сърдечно заболяване и мозъчно-съдова болест

Както при всички антихипертензивни средства, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична сърдечно-съдова и мозъчно-съдова болест може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Сърдечна недостатъчност

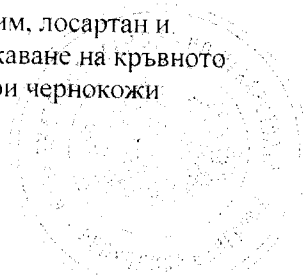
При пациенти със сърдечна недостатъчност с или без бъбречно увреждане, съществува риск, както и при други лекарства, които действат върху системата ренин-ангиотензин, от тежка артериална хипотония и (често пъти остро) бъбречно увреждане.

Стеноза на аортната и митрална клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

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

Етнически различия

Както се наблюдава при инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, лосартан и другите ангиотензин антагонисти са очевидно по-малко ефикасни за понижаване на кръвното налягане при чернокожи, отколкото при не-чернокожи, вероятно защото при чернокожи хипертензивни популации преобладават състояния с намален ренин.



Бременност

Лечение с Лосартан плюс ЕСП Фарма не трябва да се започва по време на бременност. Освен в случаите, когато продължителната терапия с лосартан/хидрохлоротиазид се счита за жизненоважна, пациентките, които планират бременност трябва да преминат на алтернативно лечение с антихипертензивни средства, които имат доказан профил на безопасност при прилагането им по време на бременност. Когато бъде установена бременност, лечението с Лосартан плюс ЕСП Фарма трябва незабавно да бъде прекратено и ако е подходящо, да започне алтернативно лечение (вижте точки 4.3 и 4.6).

Хидрохлоротиазид

Хипотония и електролитен/воден дисбаланс

Както при всички антихипертензивни терапии, при някои пациенти може да настъпи симптоматична хипотония. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за клинични признаци за воден или електролитен дисбаланс, например хиповолемия, хипонатриемия, хипохлоремична алкалоза, хипомагnezиемия или хипокалиемия, които могат да настъпят при междувременна диария или повръщане. При такива пациенти периодично през определени интервали трябва да се следят серумните електролити. Дилуционна хипонатриемия може да настъпи при едематозни пациенти в горешо време.

Метаболитни и ендокринни ефекти

Тиазидната терапия може да увреди глюкозния толеранс. Може да се наложи корекция в дозата на антидиабетичните средства, включително и на инсулина (вижте точка 4.5). Латентният захарен диабет може да стане изявен по време на тиазидна терапия.

Тиазидите могат да намалят уринарната екскреция на калций и да причинят временно и слабо повишение на серумния калций. Изявената хиперкалциемия може да бъде доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм.

Приложението на тиазиди трябва да бъде прекратено преди провеждането на тестове за паратироидната функция.

Повишените нива на холестерола и триглицеридите могат да бъдат свързани с терапията с тиазидни диуретици.

Тиазидната терапия може да причини хиперурикемия и/или подагра при някои пациенти. Тъй като лосартан намалява пикочната киселина, лосартан в комбинация с хидрохлоротиазид отслабва причинената от диуретика хиперурикемия.

Чернодробно увреждане

Тиазидите трябва да се прилагат с внимание при пациенти с увредена чернодробна функция или прогресивно чернодробно заболяване, тъй като може да причини интрахепатална холестаза и защото леките промени във водния и електролитен баланс могат да доведат до чернодробна кома.

Лосартан плюс ЕСП Фарма е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вижте точки 4.3 и 5.2).

Други

При пациенти, получаващи тиазиди, могат да настъпят реакции на свръхчувствителност, с или без анамнеза за алергия или бронхиална астма. При прилагане на тиазиди се съобщава за обостряне или активиране на системен лупус еритематодес.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лосартан

Съобщава се, че рифампицин и флуконазол понижават нивата на активния метаболит. Клиничните последствия от тези взаимодействия не са оценени.



Както и при други лекарства, които блокират ангиотензин II или неговите ефекти, едновременната употреба на калий-съхраняващи диуретици (например спиронолактон, триамтерен, амилорид, калиеви добавки или съдържащи калий заместители на сол, води до повишаване на серумния калий. Едновременната им употреба не се препоръчва.

Както и при други лекарства, които влияят на екскрецията на натрий, екскрецията на литий може да бъде понижена. По тази причина, серумните нива на литий трябва внимателно да се следят, ако литиеви соли се прилагат едновременно с ангиотензин II рецепторни антагонисти.

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 настъпи отслабване на антихипертензивния ефект. Едновременната употреба на ангиотензин II антагонисти или диуретици и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност и повишение на серумния калий, особено при пациенти със съществуваща слаба бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат подходящо хидратирани и да се следи бъбречната им функция след започване на едновременната терапия, 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 влоши още повече бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими.

Други вещества, които индуцират хипотония, като трициклични антидепресанти, антипсихотици, баклофен, амифостин: Едновременната употреба с тези лекарства, които понижават кръвното налягане като основен или страничен ефект, може да увеличи риска от хипотония.

Хидрохлоротиазид

Когато се прилагат едновременно, следните лекарства могат да си взаимодействат с тиазидните диуретици:

Алкохол, барбитурати, наркотици или антидепресанти:

Възможно е да настъпи потенциране на ортостатична хипотония.

Антидиабетични лекарства (перорални средства и инсулин):

Лечението с тиазиди може да повлияе глюкозния толеранс. Възможно е да се наложи корекция в дозировката на антидиабетичното лекарство. Метформин трябва да се прилага с повишено внимание поради риска от лактатна ацидоза, предизвикана от възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с хидрохлоротиазид.

Други антихипертензивни лекарства:

Адитивен ефект.

Холестирамин и холестиполови смоли:

Абсорбцията на хидрохлоротиазид се нарушава в присъствието на анионни обменни смоли. Единични дози холестирамин или холестиполови смоли свързват хидрохлоротиазид и намаляват неговата абсорбция в стомашночревния тракт с до 85 и 43 процента съответно.

Кортикостероиди, АКТХ:

Засилено отделяне на електролити, особено хипокалиемия.

Пресорни амини (например адреналин):

Възможен е намален отговор на пресорни амини, но не достатъчно, че да се изключи тяхната употреба.

Скелетно-мускулни релаксанти, недеполяризиращи (например тубокурарин):

Възможна повишена реакция към мускулния релаксант.

Литий:

Диуретичните средства понижават бъбречния клирънс на литий и добавят висок риск от литиева токсичност, поради което едновременната употреба не се препоръчва.

Лекарствени продукти, използвани за лечението на подагра (пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол):

Корекцията в дозировката на урикозурични лекарствени продукти може да бъде необходима, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивото на серумната пикочна киселина. Възможно е да се наложи увеличаване на дозировката на пробенецид или сулфинпиразон. Едновременното приложение на тиазид може да увеличи реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

Антихолинергични средства (например атропин, бипериден):

Повишаване бионаличността на тиазидните диуретици чрез намаляване стомашночревния мотилитет и скоростта на изпразване на стомаха.

Цитотоксични лекарства (например циклофосфамид, метотрексат):

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

Салицилати:

В случай на високи дози салицилати, хидрохлоротиазид може да засили токсичния ефект на салицилатите върху централната нервна система.

Метилдопа:

Има отделни съобщения за хемолитична анемия вследствие едновременната употреба на хидрохлоротиазид и метилдопа.

Циклоспорин:

Едновременното лечение с циклоспорин може да увеличи риска от хиперурикемия и подобни на подагра усложнения.

Дигиталисни гликозиди:

Предизвиканата от тиазид хипокалиемия или хипомагнезиемия може да благоприятства настъпването на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии.

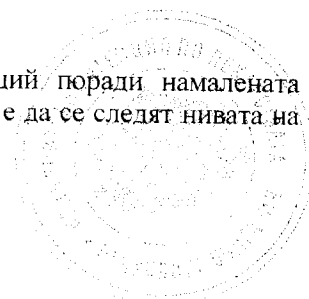
Лекарствени продукти, които се влияят от нарушения на серумния калий:

Периодичното проследяване на серумния калий и ЕКГ се препоръчва, когато лосартан/хидрохлоротиазид се прилага с лекарствени продукти, повлиявани от нарушения на серумния калий (например дигиталисни гликозиди и антиаритмици) и със следните torsades de pointes (камерна тахикардия) - индуциращи лекарствени продукти (включително някои антиаритмици), като хипокалиемията е предразполагащ фактор за torsades de pointes (камерна тахикардия):

- Клас Ia антиаритмици (например квинидин, хидроквинидин, дизопирамид).
- Клас III антиаритмици (например амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид).
- Някои антипсихотици (например тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамемазин, сулпирид, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол).
- Други (например бепридил, цисаприд, дифеманил, еритромицин i.v., халофантрин, мизоластин, пентамидин, терфенадин, винкамин i.v).

Калциеви соли:

Тиазидните диуретици могат да повишат нивата на серумния калций поради намалената екскреция. Ако трябва да се предписват калциеви добавки, необходимо е да се следят нивата на серумния калций и дозировката на калция да се коригира съответно.



Взаимодействие с лабораторни изследвания:

Поради ефектите им върху калциевия метаболизъм, тиазидите могат да повлияят на тестовете за паратироидната функция (вижте точка 4.4).

Карбамазепин:

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

Йодно-контрастни вещества:

В случай на обезводняване, предизвикано от диуретици, съществува повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при високи дози от йодния продукт.

Пациентите трябва да бъдат рехидратирани преди приложение.

Амфотерицин В (парентерално), кортикостероиди, АКТХ или лаксативи:

Хидрохлоротиазид може да засили електролитния дисбаланс, особено хипокалиемията.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Употребата на Лосартан плюс ЕСП Фарма не е препоръчителна по време на първия триместър на бременността (вижте точка 4.4). Употребата на Лосартан плюс ЕСП Фарма е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вижте точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните доказателства относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни; все пак не може да се изключи леко повишен риск. И макар, че няма контролирани епидемиологични данни за риск при ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs), подобни рискове могат да съществуват за този клас лекарства. Освен в случаите, когато продължаването на терапията с ангиотензин II рецепторни антагонисти се счита за жизненоважно, пациентките планиращи бременност трябва да преминат на лечение с алтернативни антихипертензивни лекарства, които имат доказан профил на безопасност при прилагане по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с Лосартан плюс ЕСП Фарма трябва незабавно да бъде прекратено и при необходимост да започне алтернативна терапия.

Терапията с ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на втория и третия триместър от бременността е показала, че предизвиква фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамниос, забавяне на черепната осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вижте също точка 5.3).

Ако лечението с Лосартан плюс ЕСП Фарма се провежда от втория триместър на бременността, препоръчва се изследване с ултразвук на бъбречната функция и черепа. Кърмачета, чиито майки са приемали Лосартан плюс ЕСП Фарма трябва внимателно да се наблюдават за хипотония (вижте точки 4.3 и 4.4).

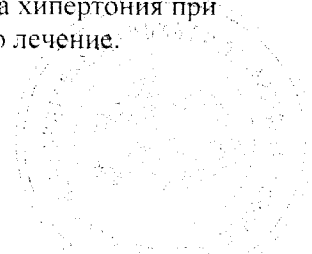
Има ограничен опит с приложението на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията с животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. На базата на фармакологичния механизъм на действие, неговата употреба през втория и третия триместър може да компрометира фетоплацентарната перфузия и да причини фетални и неонатални ефекти като иктер, нарушение на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при гестационен едем, гестационна хипертония или преeklampsия поради риск от намален плазмен обем и плацентарна хипоерфузия, без полезен ефект върху протичането на заболяването.

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

Кърмене



Няма информация относно употребата на Лосартан плюс ЕСП Фарма по време на кърмене. Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата. По тази причина приложението на Лосартан плюс ЕСП Фарма по време на кърмене не се препоръчва. За предпочитане са алтернативни лекарства с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено бебе.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Все пак, при шофиране и работа с машини трябва да се има предвид, че понякога могат да настъпят замайване или сънливост при приемане на антихипертензивни средства, особено в началото на лечението или при увеличаване на дозата.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Изброените по-долу нежелани реакции се класифицират по органа система и клас, както и по честота, както следва:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1,000$ до $\leq 1/100$)

Редки ($\geq 1/10,000$ до $\leq 1/1,000$)

Много редки ($\leq 1/10,000$)

С неизвестна честота (не може да се прецени от наличните данни).

При клинични проучвания с лосартан калиева сол и хидрохлоротиазид не са наблюдавани нежелани събития, които да са специфични за тази комбинация. Нежеланите реакции са ограничени до наблюдаваните преди приложението на лосартан калиева сол и/или хидрохлоротиазид.

При контролирани клинични проучвания за есенциална хипертония, се съобщава единствено за замайване като нежелана реакция, свързана с лекарството, която се среща с по-голяма честота отколкото при плацебо в 1% или повече от пациентите, лекувани с лосартан и хидрохлоротиазид.

Освен тези ефекти се съобщава и за други нежелани реакции, наблюдавани след пускане на продукта на пазара:

Хепато-билиарни нарушения

Редки: хепатит

Изследвания

Редки: хиперкалиемия, повишаване на ALT

Допълнителните нежелани реакции, наблюдавани при един от индивидуалните компоненти и които могат да бъдат потенциални нежелани реакции и при лосартан калий/хидрохлоротиазид, са както следва:

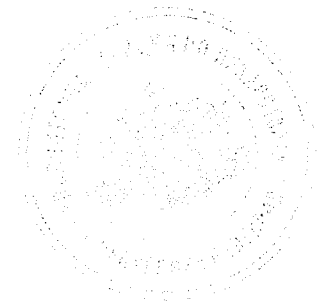
Лосартан

Нарушения на кръвта и лимфната система

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

Нарушения на имунната система

Редки: Анафилактични реакции, ангиоедем, уртикария



Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: анорексия, подагра

Психични нарушения

Чести: безсъние

Нечести: безпокойство, тревожност, паническо разстройство, объркване, депресия, абнормни сънища, нарушения 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 виждане, парене/щипане в окото, конюнктивит, намалена зрителна острота

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: световъртеж, шум в ушите (тинитус)

Сърдечни нарушения

Нечести: Хипотония, ортостатична хипотония, стерналгия, стенокардия (ангина пекторис), АВ блок II степен, мозъчносъдово събитие, инфаркт на миокарда, палпитации, аритмии (предсърдно мъждене, 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, болка в зъбите, сухота в устата, флатуленция, 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 подкожната тъкан

Чести: мускулни крампи, болка в гърба, болка в крака, миалгия

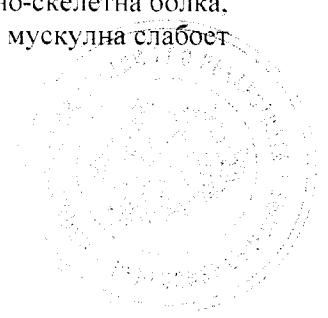
Нечести: болка в ръката, подуване на ставата, болка в коляното, мускулно-скелетна болка, болка в рамото, скованост, артралгия, артрит, коксалгия, фибромиалгия, мускулна слабост

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: ноктурия, често уриниране, инфекция на пикочните пътища

Нарушения на репродуктивната система и гърдите

Нечести: понижено либидо, импотентност



Нарушения от общ характер и реакции на мястото на приложение

Чести: астения, умора, болка в гръдния кош

Нечести: оток на лицето, треска

Изследвания

Чести: хиперкалиемия, слабо понижение на хематокрит и хемоглобин

Нечести: слабо повишение на нивата на урея и серумния креатинин

Много рядки: Повишение на чернодробните ензими и билирубин.

Хидрохлоротиазид

Нарушения на кръвта и лимфната система

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 виждане, ксантопсия

Съдови нарушения

Нечести: некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит)

Респираторни, торакални и медиастинални нарушения

Нечести: респираторен дистрес включително пневмонит и белодробен оток

Стомачно-чревни нарушения

Нечести: сиалоаденит, спазми, дразнене на стомаха, 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 мускуло-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: мускулни крампи

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: глюкозурия, интерстициален нефрит, нарушение на бъбречната функция, бъбречна недостатъчност

Нарушения от общ характер и реакции на мястото на приложение

Нечести: треска, замайване



4.9 **Предозиране**

Няма налична специфична информация за лечение при предозиране на Лосартан плюс ЕСП Фарма. Лечението е симптоматично и поддържащо. Терапията с Лосартан плюс ЕСП Фарма трябва да се прекрати и пациентът да се наблюдава внимателно. Предлаганите мерки включват предизвикване на повръщане, ако лекарството е било погълнато наскоро, и коригиране на дехидратацията, нарушен електролитен баланс, чернодробна кома и хипотония, посредством установени процедури.

Лосартан

По отношение на предозиране при хора има ограничени данни. Най-вероятните прояви на предозиране са хипотония и тахикардия; възможно е настъпване на брадикардия в резултат на парасимпатично (вагусно) стимулиране. Ако настъпи симптоматична хипотония ще бъде необходимо да се приложи поддържащо лечение.

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

Хидрохлоротиазид

Най-често наблюдаваните признаци и симптоми са изчерпване на електролитите (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратация в резултат на засилена диуреза. Ако се приложи и дигиталис, хипокалиемията може да предизвика сърдечни аритмии.

Не е установено в каква степен хидрохлоротиазид се отстранява чрез хемодиализа.

5. **ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

5.1 **Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II антагонисти и диуретици, АТС код: C09DA01

Лосартан-Хидрохлоротиазид

Има данни, че компонентите на Лосартан плюс ЕСП Фарма имат адитивен ефект върху понижаването на кръвното налягане, като понижават кръвното налягане в по-голяма степен, отколкото всеки компонент поотделно. Смята се, че този ефект е резултат от допълващите се действия на двата компонента. Освен това, в резултат на диуретичния си ефект, хидрохлоротиазид засилва активността на плазмения ренин, увеличава секрецията на алдостерон, намалява серумния калий и повишава нивата на ангиотензин II. Приложението на лосартан блокира всички физиологично обусловени действия на ангиотензин II и чрез инхибиране на алдостерон може да намали свързаната с диуретика загуба на калий.

Лосартан е показал, че има лек и преходен урикозуричен ефект. Има данни, че хидрохлоротиазид предизвиква умерено увеличаване на пикочната киселина; комбинацията от лосартан и хидрохлоротиазид показва тенденция към намаляване на предизвиканата от диуретика хиперурикемия.

Антихипертензивният ефект на Лосартан плюс ЕСП Фарма се поддържа за период от 24 часа. При клинични проучвания продължаващи най-малко една година, антихипертензивният ефект се запазва при продължителна терапия. Въпреки значителното понижение на кръвното налягане, приложението на Лосартан плюс ЕСП Фарма не е имало клинично значим ефект върху сърдечната честота. При клинични проучвания, след 12-седмична терапия с лосартан 50 mg/хидрохлоротиазид 12,5 mg, най-ниските стойности на измереното в седнало положение диастолично кръвно налягане са били понижени със средно до 13,2 mmHg.

Лосартан плюс ЕСП Фарма е ефикасен за понижаване на кръвното налягане при мъже и жени, чернокожи и не-чернокожи, както и при по-млади (<65 години) и по-възрастни (≥65 години) пациенти, както и за всички степени на хипертония.

Лосартан

Лосартан е синтетично произведен перорален ангиотензин-II рецепторен (тип AT₁) антагонист. Ангиотензин II, мощен вазоконстриктор, е първичният активен хормон на системата ренин-ангиотензин и важен определящ фактор на патофизиологията на хипертонията. Ангиотензин II се свързва с AT₁ рецептора, който се намира в много тъкани (например васкуларната гладка мускулатура, надбъбречната жлеза, бъбреците и сърцето) и предизвиква няколко важни биологични действия, включително вазоконстрикция и освобождаване на алдостерон. Ангиотензин II също така стимулира пролиферацията на клетките на гладката мускулатура.

Лосартан селективно блокира AT₁ рецептора. In vitro и in vivo losartan и неговия фармакологично активен метаболит Е-3174 на карбоксилната киселина блокират всички физиологично обусловени действия на ангиотензин II, независимо от източника или пътя на неговия синтез.

Лосартан няма агонистичен ефект, нито блокира други хормонни рецептори или йонни канали, които са важни за регулиране на сърдечносъдовата дейност. Освен това, лосартан не инхибира АСЕ (кининаза II), ензимът, който разгражда брадикинин. Следователно, по този начин няма увеличаване на медираните от брадикинин нежелани реакции.

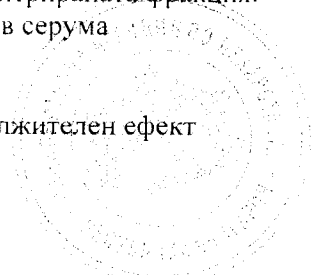
По време на приложението на лосартан, отстраняването на отрицателната обратна връзка между ангиотензин II и секрецията на ренин води до засилване на активността на ренин в плазмата. Повишаването на активността на ренин в плазмата води до повишаване на ангиотензин II в плазмата. Въпреки тези повишения, антихипертензивната активност и потискането на концентрацията на алдостерон в плазмата се запазват, което показва ефективно блокиране на ангиотензин II рецептора. След прекратяване приема на лосартан, стойностите на рениновата активност в плазмата и ангиотензин II падат в срок от 3 дни до изходните стойности.

Както лосартан, така и неговият 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, коригирано спрямо теглото.

В проучване, насочено специално към изследване на появата на кашлица при пациенти, лекувани с лосартан, в сравнение с пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, случаите на кашлица, съобщавани от пациенти, лекувани с лосартан или хидрохлоротиазид, са били голяма или значително по-малко, отколкото при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитор. Освен това, в общ анализ на 16 двойно-слепи клинични проучвания при 4 131 пациенти, броят на спонтанно съобщавани случаи на кашлица при пациенти, лекувани с лосартан, е бил същия (3,1%) като при пациентите на плацебо (2,6%) или на хидрохлоротиазид (4,1%), докато при АСЕ инхибитори е 8,8%.

При хипертензивни пациенти без диабет, страдащи от протеинурия, приложението на лосартан калий значително намалява протеинурията, частичната екскреция на албумин и IgG. Лосартан поддържа скоростта на гломерулната филтрация и намалява филтрираната фракция. Обикновено лосартан води до намаляване нивото на пикочната киселина в серума (обикновено <0,4 mg/dl.), което е постоянно при хронично лечение.

Лосартан няма ефект върху автономните рефлексии и не упражнява продължителен ефект върху плазмения норепинефрин.



При пациенти с левокамерна недостатъчност, приложението на лосартан в дози 25 mg и 50 mg води до положителни хемодинамични и неврохормонални ефекти, които се характеризират с повишаване на сърдечния индекс и намаляване на вклиненото пулмо-капиллярно налягане, системната съдова резистентност, средното системно артериално налягане и сърдечната честота, както и съответно намаление на циркулиращите нива на алдостерон и норепинефрин.

Появата на хипотония е дозозависима при тези пациенти със сърдечна недостатъчност.

Изпитвания за хипертония

При контролирани клинични проучвания, приложението веднъж дневно на лосартан при пациенти с лека до умерена степен на есенциална хипертония води до статистически значимо понижаване на систоличното и диастоличното кръвно налягане. Измерването на кръвното налягане 24 часа след дозиране по отношение на 5 – 6 часа след дозиране показва понижение на кръвното налягане за период от 24 часа; запазва се естествения денонощен ритъм. Понижението на кръвното налягане в края на интервала между дозите е 70 – 80 % от ефекта, наблюдаван 5-6 часа след дозиране.

Спирането на лосартан при хипертензивни пациенти не е довело до рязко покачване на кръвното налягане (рибаунд). Въпреки изразеното понижение на кръвното налягане, лосартан няма клинично значим ефект върху сърдечната честота.

Лосартан е еднакво ефикасен при мъже и жени, при по-млади (под 65 години) и при по-възрастни хипертоници.

Изпитване LIFE

Изпитването „Приложение на лосартан за крайно понижение при хипертония“ (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE)) е рандомизирано, тройно-сляпо, активно-контролирано проучване при 9 193 пациенти с хипертония на възраст между 55 и 80 години с доказана посредством ЕКГ левокамерна хипертрофия. Пациентите са рандомизирани на лосартан 50 mg веднъж дневно или ателолол 50 mg веднъж дневно. Ако прицелното кръвно налягане (<140/90 mmHg) не е било постигнато, първо се добавя хидрохлоротиазид (12,5 mg), а след това при необходимост дозите на лосартан или ателолол са били увеличени на 100 mg веднъж дневно. При нужда са добавяни и други антихипертензивни средства, с изключение на АСЕ инхибитори, ангиотензин II антагонисти или бета-блокери, за да се достигне прицелното кръвно налягане.

Средната продължителност на проследяването е била 4,8 години.

Първичният критерий е бил съставен от сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност, измерени от намалената обща честота на сърдечносъдова смърт, инсулт и инфаркт на миокарда. Кръвното налягане е било значително понижено до сходни нива в двете групи. Лечението с лосартан е довело до намаляване на риска с 13,0% ($p=0,021$, 95% доверителен интервал 0,77-0,98) в сравнение с ателолол при пациенти, които достигат до първичния съставен критерий. Това се обяснява главно с намаляване честотата на случаи на инсулт. Лечението с лосартан намалява риска от инсулт с 25% по отношение на ателолол ($p=0,001$, 95% доверителен интервал 0,63-0,89). Броят на случаите на сърдечносъдова смърт и инфаркт на миокарда не се различава значително между групите на лечение.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът на антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици не е напълно известен. Тиазидите влияят върху бъбречните тубулни механизми на електролитната реабсорбция, като директно увеличават екскрецията на натрий и хлор в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид намалява плазмения обем, увеличава плазмената ренинова активност и увеличава секрецията на алдостерон, с последващо увеличение на калий в урината и загуба на бикарбонати, и намаление на серумния калий. Връзката ренин-алдостерон се медира от

ангиотензин II и затова едновременното приложение на ангиотензин II рецепторен антагонист показва тенденция към намаляване загубата на калий, свързана с тиазидните диуретици.

След перорално приложение, диурезата започва до 2 часа, достига своя пик след около 4 часа и продължава около 6 до 12 часа, като антихипертензивният ефект продължава до 24 часа.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Лосартан

След перорално приложение, лосартан се абсорбира добре и претърпява метаболизъм на първо преминаване (first-pass), като образува активен метаболит на карбоксилната киселина и други неактивни метаболити. Системната бионаличност на лосартан таблетки е приблизително 33%. Средните пикови концентрации на лосартан и неговия активен метаболит се достигат съответно за 1 час и за 3-4 часа. Не се наблюдава клинично значим ефект върху профила на плазмена концентрация на лосартан, когато лекарството се приема със стандартна храна.

Разпределение

Лосартан

Както лосартан, така и активният му метаболит се свързват $\geq 99\%$ с плазмените протеини, основно албумин. Обемът на разпределение на лосартан е 34 литра. Изследвания при мишки показват, че лосартан преминава слабо, ако изобщо преминава, кръвно-мозъчната бариера.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид преминава плацентарната, но не и кръвно-мозъчната бариера, и се екскретира в кърмата.

Биотрансформация

Лосартан

Около 14% от интравенозната или перорална доза лосартан се превръща в неговия активен метаболит. След перорално и интравенозно приложение на ^{14}C -белязан лосартан калий, циркулиращата плазмена радиоактивност се дължи главно на лосартан и неговия активен метаболит. Минимално превръщане на лосартан в неговия активен метаболит се наблюдава при около един процент от изследваните пациенти.

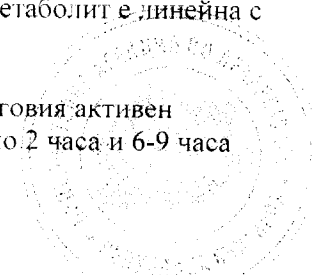
Освен активен метаболит, се образуват и неактивни метаболити, включително два основни метаболита, които се образуват от хидроксилиране на бутиловата странична верига, и един второстепенен метаболит - N-2 тетразол глюкуронид.

Елиминиране

Лосартан

Плазменият клирънс на лосартан и неговия активен метаболит е съответно около 600 mL/min и 50 mL/min. Бъбречният клирънс на лосартан и неговия активен метаболит е съответно около 74 mL/min и 26 mL/min. Когато лосартан се прилага перорално, около 4% от дозата се екскретира в непроменен вид в урината, а около 6% от дозата се екскретира в урината като активен метаболит. Фармакокинетиката на лосартан и неговия активен метаболит е линейна с пероралния лосартан калий в дози до 200 mg.

След перорално приложение, плазмените концентрации на лосартан и неговия активен метаболит намаляват полиекспоненциално с терминален полуживот около 2 часа и 6-9 часа



съответно. При приложение на доза от 100 mg веднъж дневно, нито лосартан, нито неговият активен метаболит се акумулират значително в плазмата.

Както жлъчната, така и уринарната екскреция допринасят за елиминирането на лосартан и неговите метаболити.

След пероралното приложение на доза от ¹⁴C-белязан лосартан при хора, около 35% от радиоактивността се открива в урината и 58% във фекалите.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид не се метаболизира, а се елиминира бързо през бъбреците. При проследяване на плазмените нива в продължение на най-малко 24 часа е установено, че плазменият полуживот варира между 5,6 и 14,8 часа. Най-малко 61 процента от пероралната доза се елиминира в непроменен вид до 24 часа.

Характеристики на пациентите

Лосартан-Хидрохлоротиазид

Плазмените концентрации на лосартан и неговия активен метаболит, и абсорбцията на хидрохлоротиазид при хипертоници в старческа възраст не се различават значително от тези при млади хипертоници.

Лосартан

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

Нито лосартан, нито неговия активен метаболит могат да бъдат отстранени чрез хемодиализа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни на базата на конвенционални изследвания - общо фармакологични, за генотоксичност и карциногенен потенциал, не разкриват особен риск за хора. Токсичният потенциал на комбинацията лосартан/хидрохлоротиазид е оценен при проучвания за хронична токсичност с продължителност до шест месеца при плъхове и кучета след перорално приложение, и промените, наблюдавани при тези изпитвания с комбинацията, се дължат главно на компонента лосартан. Приложението на комбинацията лосартан/хидрохлоротиазид индуцира понижаване на показателите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), 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, лекувани с комбинацията лосартан/хидрохлоротиазид. Фетална токсичност при плъхове, изразяваща се в леко увеличаване на броя на ребрата при поколение F1, е отбелязана, когато женските са третирани преди и по време на гестационния период. Както се наблюдава при изпитвания само с лосартан, нежелани фетални и неонатални ефекти, включително бъбречна токсичност и смърт на плода, са настъпили, когато бременни плъхове са третирани с комбинацията лосартан/хидрохлоротиазид през късния гестационен период и/или периода на лактация.

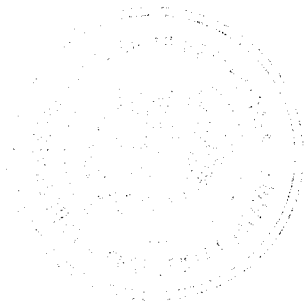
6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро

Манитол (E421)

Микрокристална целулоза



Кроскармелоза натрий
Повидон (К-30)
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза (3сР, 50сР)
Хидроксипропилцелулоза
Титанов диоксид (Е171)
Макрогол 400

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Блистер:

Да се съхранява под 25°C.

Опаковка за таблетки (контейнер HDPE):

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Блистер (PVC/PVDC/алуминий) и опаковка за таблетки (контейнер HDPE с LDPE капачка).

Блистер: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 или 100 филмирани таблетки.

Опаковка за таблетки (контейнер HDPE): 100, 250 или 500 филмирани таблетки: 100, 250 или 500 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Всеки неизползван продукт или отпадъчен материал трябва да се изхвърля в съответствие с местните изисквания.

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavikurvegi 76-78

220 Hafnarfjörður

Исландия

8 НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20100232/01.04.2010

9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

01.04.2010

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Април 2010 г.

