

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Lorista H – Лориста Х 50 mg/12,5 mg филм-обложени таблети  
Lorista H 100 – Лориста Х 100 mg/12,5 mg филм-обложени таблети  
Lorista HD – Лориста ХД 100 mg/25 mg филм-обложени таблети

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Лориста Х филм-обложени таблети од 50 mg/12,5 mg

Секоја филм-обложена таблета содржи 50 mg лосартан калиум и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

Лориста Х 100 филм-обложени таблети од 100 mg/12,5 mg

Секоја филм-обложена таблета содржи 100 mg лосартан калиум и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

Лориста ХД филм-обложени таблети од 100 mg/25 mg

Секоја филм-обложена таблета содржи 100 mg лосартан калиум и 25 mg хидрохлоротиазид.

Екципиенс: лактоза монохидрат.

Секоја таблета содржи:

	Лориста Х 50 mg/12,5 mg	Лориста Х 100 100 mg/12,5 mg	Лориста ХД 100 mg/25mg
лактоза	59,98 mg	83,98 mg	119,95 mg

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Лориста Х од 50 mg/12,5 mg: жолти, овални, благо биконвексни таблети обележани со разделна линија од едната страна. Разделната линија не е наменета за кршење на таблетата.

Лориста Х 100 од 100 mg/12,5 mg: бели, овални, благо биконвексни таблети.

Лориста ХД од 100 mg/25 mg: жолти, овални, благо биконвексни таблети.

### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

Лековите Лориста Х од 50 mg/12,5 mg, Лориста Х 100 од 100 mg/12,5 mg и Лориста ХД од 100 mg/25 mg се наменети за терапија на есенцијална хипертензија кај пациенти кај кои не е воспоставена соодветна контрола на крвниот притисок само со лосартан или хидрохлоротиазид.

#### 4.2 Дозирање и начин на употреба

Хипертензија



Комбинацијата од лосартан и хидрохлоротиазид не се употребува како почетна терапија, туку кај пациентите кај кои не е воспоставена соодветна контрола на крвниот притисок само со лосартан или само со хидрохлоротиазид.

Се препорачува титрација на дозата со поединечните компоненти (лосартан и хидрохлоротиазид).

Кога е клинички оправдано, кај пациенти кај кои не е воспоставена соодветна контрола на крвниот притисок може да се земе во предвид директна промена од монотерапија на фиксно-дозна комбинација.

Вообичаена доза на одржување на Лориста Х е 1 таблета Лориста Х од 50 mg/12,5 mg (лосартан 50 mg/ хидрохлоротиазид 12,5 mg) еднаш дневно. Кај пациентите кои нема да одговорат соодветно на терапијата со Лориста Х од 50 mg/12,5 mg, дозата може да се зголеми до 1 таблета Лориста ХД од 100 mg/25 mg (лосартан 100 mg/ хидрохлоротиазид 25 mg) еднаш дневно. Максимална доза е 1 таблета Лориста ХД од 100 mg/25 mg еднаш дневно. Вообичаено, антихипертензивното дејство се постигнува за 3 до 4 недели по започнувањето на терапијата.

Лориста Х 100 од 100 mg/12,5 mg (лосартан 100 mg/ хидрохлоротиазид 12,5 mg) е достапен за оние пациенти чија доза се титрира до 100 mg Лориста кај кои има потреба од дополнителна контрола на крвниот притисок.

#### Употреба кај пациенти со ренални нарушувања и пациенти на хемодијализа

Не е потребно почетно прилагодување на дозата кај пациентите со умерени ренални нарушувања (односно креатинин клиренс 30 – 50 ml/min). Не се препорачува употреба на лосартан/ хидрохлоротиазид таблетите кај пациенти кои се на хемодијализа.

Лосартан/хидрохлоротиазид таблетите не смеат да се употребуваат кај пациенти со тешки ренални нарушувања (односно креатинин клиренс < 30 ml/min) (погледнете во точка 4.3).

#### Употреба кај пациенти со намален интраваскуларен волумен

Пред администрација на таблетите лосартан/хидрохлоротиазид, треба да се корегира намалениот интраваскуларен волумен и/или натриум.

#### Употреба кај пациенти со хепатални нарушувања

Контраиндицирана е употребата на лосартан/хидрохлоротиазид кај пациенти со тешки хепатални нарушувања (погледнете во точка 4.3).

#### *Постари лица*

Вообичаено не е потребно прилагодување на дозата кај постари лица.

#### *Педијатриска популација*

Не постои искуство за употреба на лекот кај деца и адолесценти. Затоа, не се препорачува администрација на лосартан/ хидрохлоротиазид кај деца и адолесценти.

#### Начин на администрација

Лековите Лориста Х од 50 mg/12,5 mg, Лориста Х 100 од 100 mg/12,5 mg и Лориста ХД од 100 mg/25 mg можат да се администрираат заедно со други антихипертензивни лекови (погледнете во точките 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Таблетата треба да се голтне цела со чаша вода.

Лекот може да се зема независно од храната.

### **4.3 Контраиндикации**

- Хиперсензитивност на лосартан, супстанции кои се деривати на сулфонамиди (како хидрохлоротиазид) или на некој од екципиентите.



- Хипокалемија или хиперкалцемија на која не делува терапија.
- Тешки хепатални нарушувања, холестаза, билијарни опструктивни заболувања.
- Рефракторна хипонатремија.
- Симптоматска хиперурикемија/гихт.
- Второ и трето тромесечје од бременоста (погледнете во точките 4.4 и 4.6).
- Тешки бубрежни нарушувања (креатинин клиренс < 30 ml/min).
- Анурија.
- Истовремената употреба на Лориста X 50 mg/12,5 mg, Лориста X 100 од 100 mg/12,5 mg и Лориста ХД од 100 mg/25 mg со производи кои содржат алискирен е контраиндицирана кај пациенти со дијабетес мелитус или ренални нарушувања (GFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (погледнете во точките 4.5 и 5.1).

#### 4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

##### Лосартан

##### *Ангиоедем*

Потребно е внимателно следење на пациентите со историја на ангиоедем (отекување на лицето, усните, грлото и/или јазикот (погледнете во точка 4.8).

##### *Хипотензија и намален интраваскуларен волумен*

Кај пациентите кои имаат намален волумен и/или натриум како резултат на силна диуретска терапија, рестрикција на сол во исхраната, дијареа или повраќање, може да настане симптоматска хипотензија, особено по првата доза. Ваквите состојби треба да се корегираат пред администрацијата на Лориста X од 50 mg/12,5 mg, Лориста X 100 од 100 mg/12,5 mg и Лориста ХД од 100 mg/25 mg (погледнете во точките 4.2. и 4.3.).

##### *Електролитен дисбаланс*

Електролитен дисбаланс е чест кај пациентите со ренални нарушувања со или без дијабетес и треба да се внимава на нив. Затоа, потребно е внимателно следење на концентрацијата на калиум во плазмата и вредностите на креатинин клиренсот, особено пациентите со срцева слабост и креатинин клиренс помеѓу 30 и 50 ml/min треба внимателно да се следат.

Не се препорачува истовремена употреба на диуретици кои штедат калиум, суплемементи на калиум и супститути на сол кои содржат калиум, или други лекови кои може да го зголемат нивото на калиум во серумот (на пример, лекови кои содржат триметоприм) со лосартан/хидрохлоротиазид (погледнете во точка 4.5).

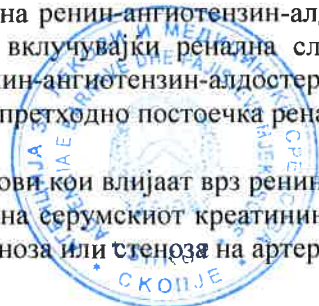
##### *Нарушувања на хепаталната функција*

Врз основа на фармакокинетските податоци кои покажуваат сигнификантно зголемени концентрации на лосартан во плазмата кај пациентите со цироза, потребна е претпазливост при употреба на Лориста X од 50 mg/12,5 mg, Лориста X 100 од 100 mg/12,5 mg и Лориста ХД од 100 mg/25 mg кај пациентите со историја на благи до умерени хепатални нарушувања. Нема терапевтско искуство за употреба на лосартан кај пациенти со тешки хепатални нарушувања. Затоа, употребата на Лориста X од 50 mg/12,5 mg, Лориста X 100 од 100 mg/12,5 mg и Лориста ХД од 100 mg/25 mg е контраиндицирана кај пациенти со тешки хепатални нарушувања (погледнете во точките 4.2, 4.3 и 5.2).

##### *Нарушување на реналната функција*

Како последица на инхибирањето на ренин-ангиотензин-алдостерон системот, беа забележани промени во реналната функција, вклучувајќи ренална слабост (особено кај пациенти чија бубрежна функција зависи од ренин-ангиотензин-алдостерон системот, како што се оние со тешка срцева инсуфициенција или претходно постоечка ренална дисфункција).

Како што е случај и со другите лекови кои влијаат врз ренин-ангиотензин-алдостерон системот, зголемувања на уреата во крвта и на серумскиот креатинин беа забележани и кај пациенти со билатерална ренална артериска стеноза или стеноза на артеријата на еден бубрег. Овие промени



на бубрежната функција може да бидат реверзибилни по прекилот на терапијата. Потребна е претпазливост при употреба на лосартан кај пациентите со билатерална ренална артериска стеноза или стеноза на артеријата на еден бубрег.

#### *Трансплантација на бубрег*

Нема искуство за употреба кај пациенти со скорешна трансплантација на бубрег.

#### *Примарен хипералдостеронизам*

Вообичаено, пациентите со примарен алдостеронизам нема да одговарат на терапијата со антихипертензивни кои дејствуваат преку инхибиција на ренин-ангиотензин системот. Затоа, не се препорачува употреба на лосартан/хидрохлоротиазид таблети.

#### *Коронарни срцеви заболувања и цереброваскуларни заболувања*

Како што е случај и со другите антихипертензивни лекови, прекумерното намалување на крвниот притисок кај пациентите со исхемични кардиоваскуларни и цереброваскуларни заболувања може да доведе до појава на миокарден инфаркт или мозочен удар.

#### *Срцева слабост*

Како што е случај и со другите лекови кои дејствуваат преку ренин-ангиотензин системот, кај пациентите со срцева слабост со или без бубрежни нарушувања, постои ризик за појава на тешка артериска хипотензија и (често акутно) бубрежно заболување.

#### *Стеноза на аорталната и митралната валвула, опструктивна хипертрофична кардиомиопатија*

Како што е случај и со другите вазодилатори, потребна е посебна претпазливост кај пациентите со стеноза на аорталната или митралната валвула или опструктивна хипертрофична кардио-миопатија.

#### *Етнички разлики*

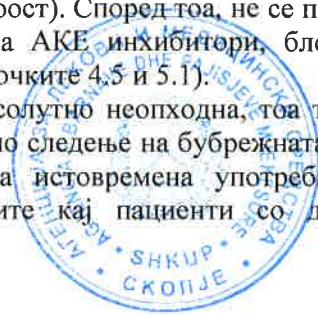
Како што е забележано кај инхибиторите на ангиотензин конвертирачкиот ензим, лосартанот и другите антагонисти на ангиотензин се очигледно помалку ефикасни во намалување на крвниот притисок кај луѓето од црната раса отколку кај останатите раси, веројатно поради повисоката преваленца на состојби на ниско ниво на ренин кај црната хипертензивна популација.

#### *Бременост*

Не треба да се започнува употреба на AIIA за време на бременост. Освен кога продолжувањето на терапијата со AIIA се смета за неопходно, на пациентите кои планираат бременост треба да им се препорачаат некои други антихипертензивни третмани кои имаат потврден безбедносен профил при бременост колку што е можно поскоро. Кога ќе се дијагностицира бременост, терапијата со AIIA треба веднаш да се прекине и ако е соодветно да се започне со некоја друга терапија (погледнете во точките 4.3 и 4.6).

#### *Двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS)*

Постојат докази дека истовремената употреба на АКЕ инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен го зголемува ризикот за хипотензија, хиперкалемија и намалување на бубрежната функција (вклучувајќи и акутна ренална слабост). Според тоа, не се препорачува двојна блокада на RAAS со комбинираната употреба на АКЕ инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен (погледнете во точките 4.5 и 5.1). Доколку терапијата со двојна блокада се смета дека е апсолутно неопходна, тоа треба да се врши само под надзор на специјалист и со често внимателно следење на бубрежната функција, електролитите и крвниот притисок. Не се препорачува истовремена употреба на АКЕ инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецепторите кај пациенти со дијабетична нефропатија.



## Хидрохлоротиазид

### *Хипотензија и нарушена рамнотежна на односот електролити/течност*

Како што е случај и при било која антихипертензивна терапија, кај некои пациенти може да се појави симптоматска хипотензија. Пациентите треба да се следат заради постоење на клинички знаци на нарушена рамнотежа на електролити или течност, на пример намален волумен, хипонатремија, хипохлоремична алкалоза, хипомагнезимија или хипокалемија кои може да се појават за време на постоечката дијареа или повраќање. Кај овие пациенти, потребно е периодично одредување на електролитите во серумот на соодветни интервали. Кај пациенти со едеми, при топло време може да се појави дилуциона хипонатремија.

### *Метаболни и ендокрини дејства*

Терапијата со тиазиди може да ја наруши толерабилноста на глукоза. Може да има потреба од прилагодување на дозата на антидијабетиците, вклучувајќи го и инсулинот (погледнете во точка 4.5). Латентниот дијабетес мелитус може да се претвори во манифестен за време на терапијата со тиазиди.

Тиазидите можат да ја намалат уринарната екскреција на калциум и можат да предизвикаат повремено и благо покачување на калциум во серумот. Забележителната хиперкалцемија може да биде доказ за постоење на скриен хиперпаратироидизам. Пред спроведување на тестовите за испитување на паратироидната функција, потребно е да се прекине терапијата со тиазиди.

Покачувањата на нивоата на холестерол и триглицериди може да се асоцирани со терапијата со тиазиден диуретик.

Терапијата со тиазиди може да предизвика хиперурикемија и/или гихт кај одредени пациенти. Лосартанот го намалува нивото на урична киселина, затоа лосартанот во комбинација со хидрохлоротиазид ја ублажува хиперурикемијата предизвикана од диуретикот.

### *Хепатални нарушувања*

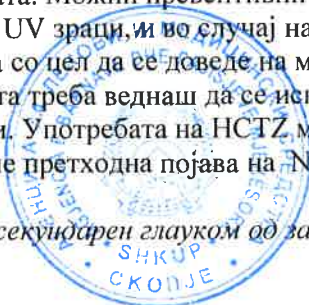
Потребна е претпазливост при употреба на тиазиди кај пациенти со нарушена хепатална функција или прогресивни црнодробни заболувања, затоа што можат да предизвикаат интрахепатична холестаза и затоа што малите промени во балансот на електролити и течност може да предизвикаат хепатална кома. Употребата на Лориста Х од 50 mg/12,5 mg, Лориста Х 100 од 100 mg/12,5 mg или Лориста ХД 100 mg/25 mg е контраиндицирана кај пациентите со тешки хепатални нарушувања (погледнете во точките 4.3 и 5.2).

### *Не-меланомски карцином на кожа*

Во две епидемиолошки студии базирани на Данскиот Национален Регистар за Карцином забележан е зголемен ризик за појава на не-меланомски карцином на кожа (NMSC) [карцином на базални клетки (BCC) и карцином на сквамозни клетки (SCC)] при зголемена експозиција на кумулативна доза на хидрохлоротиазид (HCTZ). Фотосензитивните дејства на HCTZ може да делуваат како можен механизам за NMSC.

Пациентите кои земаат HCTZ треба да бидат информирани за ризикот од NMSC и да се советуваат редовно да ја проверуваат кожата за било какви нови лезии и веднаш да пријават било каква сомнителна лезија на кожата. Можни превентивни мерки како што се: лимитирана експозиција на сончева светлина и на UV зраци, и во случај на експозиција, пациентите треба да се советуваат за соодветна заштита со цел да се доведе на минимум ризикот за карцином на кожата. Сомнителните лезии на кожата треба веднаш да се испитаат и потенцијално да вклучат и хистолошки испитувања на биопсии. Употребата на HCTZ можеби треба исто така да се преиспита кај пациенти кои доживеале претходна појава на NMSC (погледнете во точка 4.8).

*Хороидна ефузија, акутна миопија и секундарен глауком од затворен агол*



Сулфонамиди или деривати на сулфонамиди може да предизвикаат идиосинкратска реакција која резултира со хороидна ефузија со дефект на визуелното поле, транзитрна миопија и акутен глауком од тесен агол. Симптомите вклучуваат акутно настанување на намалена визуелна активност или болка во окото која обично се јавува во период на неколку часови до неколку недели по започнување на терапијата со лекот. Доколку не се третира акутниот глауком од затворен агол може да доведе до трајно губење на видот. Примарната терапија е да се прекине терапијата со лекот колку што е можно побрзо. Брза медицинска или хируршка терапија може да биде потребна доколку не се контролира интраокуларниот притисок. Ризик факторите за развој на акутен глауком од затворен агол може да вклучат историја на алергија со сулфонамиди или со пеницилин.

#### *Други*

Кај пациентите на терапија со тиазиди може да се појават хиперсензитивни реакции со или без историја на алергија или бронхијална астма. При употребата на тиазиди беше забележано влошување или активација на системскиот лупус еритематозус.

#### *Екципиентс*

Лековите Лориста Х од 50 mg/12,5 mg, Лориста Х 100 од 100 mg/12,5 mg и Лориста ХД од 100 mg/25 mg содржат лактоза. Пациентите со ретки наследни болести на интолеранција на галактоза, Ларр лактаза дефицит или глукозно-галактозна малапсорпција, не треба да го земаат овој лек.

### **4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции**

#### Лосартан

Беше утврдено дека рифампицин и флуконазол го намалуваат нивото на активниот метаболит. Не беа анализирани клиничките последици на овие интеракции.

Како што е случај и со другите лекови кои го блокираат ангиотензин II или неговите дејства, истовремената употреба со диуретици кои штедат калиум (спиронолактон, триамтерен, амилорид), калиум суплементи, супститути на сол кои содржат калиум или други лекови кои може да го зголемат нивото на калиум во серумот (на пример, лекови кои содржат триметоприм) може да доведе до зголемувања на нивото на калиум во серумот. Не се препорачува коадминистрација на овие лекови.

Како што е случај и со другите лекови кои влијаат врз екскрецијата на натриум, може да настане намалување на екскрецијата на литиум. Затоа, кога литиум солите треба да се администрираат истовремено со ангиотензин II рецепторни антагонисти, потребно е внимателно следење на нивото на литиум во серумот.

Кога ангиотензин II антагонистите се администрираат заедно со нестероидни антиинфламаторни лекови НСАИЛ (селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилна киселина во антиинфламаторни дози) и неселективни НСАИЛ, може да настане ослабување на антихипертензивното дејство. Истовремената употреба на ангиотензин II антагонисти или диуретици со НСАИЛ може да доведе до зголемен ризик за влошување на бубрежната функција, вклучувајќи и можна акутна ренална слабост и зголемување на нивото на калиум во серумот, особено кај пациентите со претходно постоечка слаба бубрежна функција. Потребна е претпазливост при администрирање на комбинацијата, особено кај постари пациенти. Пациентите треба да бидат соодветно хидрирани и да се земе во предвид следење на бубрежната функција по започнување на истовремената терапија и потоа на периоди.

Кај некои пациенти со компромитирана бубрежна функција кои се на терапија со нестероидни антиинфламаторни лекови, вклучувајќи и селективни COX-2 инхибитори, истовремената



администрација на ангиотензин II рецепторни антагонисти може да доведе до понатамошно влошување на бубрежната функција. Овие дејства се вообичаено реверзибилни.

Податоците од клиничките испитувања покажаа дека двојната блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS) со комбинираната употреба на АКЕ инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен е поврзана со поголема честота на несакани дејства како што се хипотензија, хиперкалемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи и акутна ренална слабост) во споредба со употребата на еден препарат кој делува на RAAS системот (погледнете во точките 4.3, 4.4 и 5.1).

Други супстанции кои предизвикуваат хипотензија се трицикличните антидепресиви, антипсихотиците, баклофен и амифостин. При истовремена употреба со овие лекови кои го намалуваат крвниот притисок како главно или несакано дејство, може да се зголеми ризикот за хипотензија.

#### Хидрохлортиазид

Кога ќе се дадат истовремено, следните лекови можат да имаат интеракции со тиазидните диуретици:

*Алкохол, барбитурати, наркотици или антидепресиви*

Може да настане потенцирање на ортостатската хипотензија.

*Антидијабетици (перорални лекови и инсулин)*

Терапијата со тиазиди може да има влијание врз толерабилноста на глукоза. Затоа, може да има потреба од прилагодување на дозата на антидијабетикот. Потребна е претпазливост при употреба на метформин поради ризикот за лактична ацидоза предизвикана од можната функционална бубрежна слабост поврзана со хидрохлортиазидот.

*Други антихипертензивни лекови*

Адитивно дејство.

*Холестирамин и колестипол резини*

Апсорпцијата на хидрохлортиазид е нарушена во присуство на резини кои разменуваат анијони. Еднократните дози на холестирамин или колестипол резините се врзуваат за хидрохлортиазид и ја намалуваат неговата апсорпција од гастроинтестиналниот тракт за до 85% и 43%, соодветно.

*Кортикостероиди, АСТН*

Интензивирано намалување на електролити, особено хипокалемија.

*Вазопресорни амини (како адреналин)*

Можен е намален одговор на вазопресорните амини, но не доволно за да ја спречи нивната употреба.

*Мускулно-скелетни релаксанти, недеполаризирачки (како тубокурарин)*

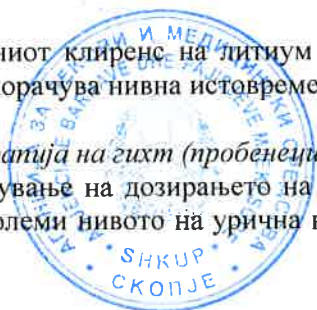
Можно зголемување на одговорот на мускулниот релаксанс.

*Литиум*

Диуретиците го намалуваат реналниот клиренс на литиум и предизвикуваат висок ризик за токсичност на литиумот. Не се препорачува нивна истовремена употреба.

*Лекови кои се употребуваат во терапија на гихт (пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол)*

Може да има потреба од прилагодување на дозирањето на урикозуричните лекови затоа што хидрохлортиазидот може да го зголеми нивото на урична киселина во серумот. Може да има



потреба од зголемување на дозите на пробенецид или сулфинпиразон. Кoadминистрацијата на некој тиазид може да ја зголеми инциденцата на хиперсензитивни реакции на алопуринол.

#### *Антихолинергични лекови (како атропин, бипериден)*

Зголемување на биорасположивоста на тиазидните диуретици преку намалување на гастроинтестиналната подвижност и стапката на празнење на стомакот.

#### *Цитотоксични лекови (како циклофосфамид, метотрексат)*

Тиазидите може да ја намалат реналната екскреција на цитотоксичните лекови и да ги потенцираат нивните миелосупресивни дејства.

#### *Салицилати*

Во случај на високи дози на салицилати, хидрохлоротиазидот може да го зголеми токсичното дејство на салицилатите врз централниот нервен систем.

#### *Метилдопа*

Постојат поединечни извештаи за појава на хемолитична анемија при истовремена употреба на хидрохлоротиазид и метилдопа.

#### *Циклоспорин*

При истовремена терапија со циклоспорин може да се зголеми ризикот за хиперурикемија и компликации од типот на гихт.

#### *Гликозиди на дигиталис*

Хипокалемијата или хипомагнезиемијата предизвикана од тиазиди може да го иницира почетокот на срцеви аритмии предизвикани од дигиталис.

#### *Лекови кои се под влијание на нарушувањата на калиум во серумот*

Се препорачува периодично следење на калиум во серумот и ЕКГ кога лосартан/хидрохлоротиазид се администрира заедно со лекови кои се под влијание на нарушувања на калиум во серумот (на пример, гликозиди на дигиталис и антиаритмици) и со следните лекови (вклучувајќи и некои антиаритмици) кои предизвикуваат torsades de pointes (вентрикуларна тахикардија), при што хипокалемијата е предиспонирачки фактор за torsades de pointes (вентрикуларна тахикардија):

- Класа Ia антиаритмици (кинидин, хидрокинидин, дисопирамид).
- Класа III антиаритмици (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид).
- Некои антипсихотици (тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циаемеазин, сулприд, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол).
- Други (бепридил, цисаприд, дифеманил, еритромицин i.v., халофантрин, мизоластин, пентамидин, терфенадин, винкамин i.v.).

#### *Соли на калциум*

Тиазидните диуретици можат да го зголемат нивото на калциум во серумот поради намалено излучување. Ако мора да се препишат калциум суплементи, потребно е следење на серумското ниво на калциум и соодветно на тоа прилагодување на дозирањето.

#### *Интеракции со лабораториски тестови*

Поради нивните дејства врз метаболизмот на калциум, тиазидите може да имаат влијание врз тестовите за испитување на паратироидната функција (погледнете во точка 4.4).

#### *Карбамазепин*

Ризик за симптоматска хипонатремија. Потребно е клиничко и биолошко следење.



#### *Јоден контрастен медиум*

Доколку дојде до дехидратација предизвикана од диуретици, постои зголемен ризик за акутна бубрежна слабост особено при високи дози на јодниот производ. Пред администрацијата на јоден контраст, пациентите треба да бидат рехидрирани.

#### *Амфотерицин В (парентерално), кортикостероиди, АСТН, стимулативни лаксативи или глициризин (се наоѓа во сладок корен)*

Хидрохлоротиазид може да го интензивира електролитниот дисбаланс, особено хипокалемијата.

## **4.6 Бременост и доене**

### Бременост

#### *Ангиотензин II Рецепторни Антагонисти (АИРА):*

Не се препорачува употреба на АИРА за време на првото тромесечје од бременоста (погледнете во точка 4.4). Контраиндицирана е употребата на АИРА за време на второто и третото тромесечје од бременоста (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Епидемиолошките докази во врска со ризикот за тератогеност по изложување на АКЕ инхибитори за време на првото тромесечје од бременоста не донесоа заклучок. Сепак, не може да се исклучи благо зголемување на ризикот. Во отсуство на контролирани епидемиолошки податоци за ризикот со АИРА, се смета дека сличен ризик може да постои и кај оваа група на лекови. Освен кога продолжувањето на терапијата со АИРА се смета за неопходно, на пациентите кои планираат бременост треба да им се препорачаат други антихипертензивни третмани кои имаат утврдена безбедност при употреба за време на бременост. Кога ќе се потврди бременост, терапијата со АИРА треба веднаш да се прекине и да се започне со соодветна алтернативна терапија.

Познато е дека изложувањето на терапија со АИРА за време на второто и третото тромесечје предизвикува фетотоксичност кај луѓето (намалена бубрежна функција, олигохидрамнија, закаснета осификација на черепот) и неонатална токсичност (бубрежна слабост, хипотензија, хиперкалемија) (погледнете во точка 5.3.).

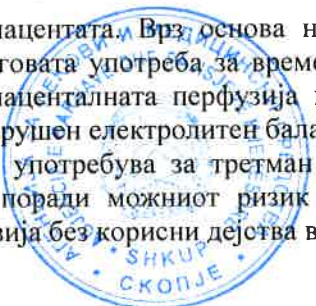
Доколку дојде до изложување на АИРА од второто тромесечје од бременоста, се препорачува проверка на бубрежната функција и на осификацијата на черепот со ултразвук.

Бебињата чии мајки земале АИРА треба внимателно да се следат заради можна хипотензија (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

#### *Хидрохлоротиазид*

Постои ограничено искуство за употреба на хидрохлоротиазид за време на бременоста, особено за време на првото тромесечје. Студиите кај животни не се доволни.

Хидрохлоротиазидот ја минува плацентата. Врз основа на фармаколошкиот механизам на дејство на хидрохлоротиазидот, неговата употреба за време на второто и третото тромесечје може да ја компромитира фето-плаценталната перфузија и може да предизвика фетални и неонатални дејства како иктерус, нарушен електролитен баланс и тромбоцитопенија. Хидрохлоротиазид не треба да се употребува за третман на гестациски едеми, гестациска хипер-тензија или прееклампсија поради можниот ризик за намалување на волуменот на плазмата и плацентална хипоерфузија без корисни дејства врз текот на болеста.



Хидрохлоротиазид не треба да се употребува за третман на есенцијална хипертензија кај бремени жени, освен во ретки ситуации кога не може да се употреби друга терапија.

#### Доење

*Ангиотензин II Рецепторни Антагонисти (AIIIRA):*

Не се достапни информации во врска со употребата на Лориста Х од 50 mg/12,5 mg, Лориста Х 100 од 100 mg/12,5 mg и Лориста ХД од 100 mg/25 mg за време на доење, затоа не се препорачува нивна употреба и се преферира употреба на друг третман со подобро утврдена безбедност за време на доење, особено при доење на новороденче или предвремено родено бебе.

#### *Хидрохлоротиазид:*

Хидрохлоротиазидот се излачува во мајчиното млеко во мали количини. Тиазидите во високи дози предизвикуваат силна диуреза, и може да го инхибираат создавањето на млеко. Не се препорачува употреба на Лориста Х од 50 mg/12,5 mg, Лориста Х 100 од 100 mg/12,5 mg и Лориста ХД од 100 mg/25 mg при доење. Во случај на нивна употреба при доење, дозите треба да се одржуваат колку е можно пониски.

### **4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини**

Не беа спроведени студии за испитување на дејствата врз способноста за возење и ракување со машини. Сепак, при возење или ракување со машини, мора да се има во предвид дека при земање на антихипертензивна терапија може повремено да настане зашеметеност или малаксаност, особено за време на почетокот на терапијата или при зголемување на дозата.

### **4.8 Несакани дејства**

Несаканите дејства се класифицирани по групи на системи на органи и редослед на честота на случување:

- Многу чести ( $\geq 1/10$ )
- Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )
- Помалку чести ( $\geq 1/1.000$  до  $< 1/100$ )
- Ретки ( $\geq 1/10.000$  до  $< 1/1.000$ )
- Многу ретки ( $< 1/10.000$ )
- Непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци)

Во клиничките испитувања со лосартан калиум и хидрохлоротиазид, не беа забележани несакани дејства специфични за оваа комбинација од супстанции. Несаканите дејства беа ограничени на оние кои се од претходно познати со лосартан калиум и/или хидрохлоротиазид.

Во контролираните клинички испитувања за есенцијална хипертензија, единствено несакано дејство поврзано со супстанцијата кое се појави со инциденца повисока од плацебо кај 1% или повеќе од пациентите третирани со лосартан и хидрохлоротиазид беше зашеметеност.

Дополнително на овие дејства, беа забележани и следните несакани дејства по воведувањето на производот на пазарот:

Група на системи на органи	Несакано дејство	Честота
хепато-билијарни нарушувања	Хепатитис	ретко
Испитувања	хиперкалемија, покачување на ALT	ретко

Несаканите дејства кои беа забележани со една од поединечните компоненти и може да бидат потенцијални несакани реакции на комбинацијата лосартан калиум/хидрохлоротиазид се следните:

## Лосартан

Следните несакани реакции беа забележани во клиничките студии и пост-маркетиншкото искуство со лосартан:

Група на системи на органи	Несакано дејство	Честота
нарушувања на крвта и лимфниот систем	анемија, Henoch-Schönlein пурпура, ехимози, хемолиза	помалку чести
	тромбоцитопанија	непознато
кардијални нарушувања	хипотензија, ортостатска хипотензија, стерналгија, ангина пекторис, степен II AV блок, цереброваскуларен настан, миокарден инфаркт, палпитација, аритмии (атријални фибрилации, синус брадикардија, тахикардија, вентрикуларна тахикардија, вентрикуларна фибрилација)	помалку чести
нарушувања на увото и ушниот лавиринт	вертиго, тинитус	помалку чести
нарушувања на очите	заматен вид, печење/боцкање во окото, конјуктивитис, намалена прецизност на видот	помалку чести
гастроинтестинални нарушувања	болка во стомакот, гадење, дијареа, диспепсија	чести
	констипација, забоболка, сува уста, флатуленција, гастритис, повраќање, опстипација	помалку чести
	панкреатитис	непознато
општи нарушувања и состојби на местото на администрација	астенија, замор, градна болка	чести
	фацијален едем, едем, покачена телесна температура	помалку чести
	симптоми слични на грип, мачнина	непознато
хепато-билијарни нарушувања	абнормалности на функцијата на црниот дроб	непознато
нарушувања на имунолошкиот систем	хиперсензитивност: анафилактични реакции, ангиоедем вклучувајќи отекување на ларинксот и глотисот што предизвикува опструкција на дишните патишта и/или отекување на лицето, усните, грлото и/или јазикот; кај некои од овие пациенти ангиоедем беше забележан претходно поврзано со администрацијата на други лекови, вклучувајќи и АКЕ инхибитори,	ретки
нарушувања на метаболизмот и исхраната	анорексија, гихт	помалку чести
мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	мускулни грчеви, болка во грбот, болка во ногата, мијалгија	чести
	болка во раката, отекување на зглобот, болка во коленото	помалку чести

	мускулно-скелетна болка, болка во рамото, вкочанетост, артралгија, артритис, коксалгија, фибромијалгија, мускулна слабост	
	рабдомиолиза	непознато
нарушувања на нервниот систем	главоболка, зашеметеност	чести
	нервоза, парестезија, периферна невропатија, тремор, мигрена, синкопа	помалку чести
	дисгеусија	непознато
психијатриски нарушувања	Несоница	чести
	анксиозност, анксиозно нарушување, панично нарушување, конфузија, депресија, абнормални соништа, нарушено спиење, поспаност, пореметено памтење	помалку чести
ренални и уринарни нарушувања	ренално нарушување, ренална слабост	чести
	ноктурија, често уринарање, инфекција на уринарниот тракт	помалку чести
нарушувања на репродуктивниот систем и градите	намалено либидо, еректилна дисфункција/импотенција	помалку чести
респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	кашлица, горно респираторна инфекција, назална конгестија, синуситис, нарушување на синусите	чести
	нелагодност во грлото, фарингитис, ларингитис, диспнеа, бронхитис, епистакса, ринитис, респираторна конгестија	помалку чести
нарушувања на кожата и поткожното ткиво	алопеција, дерматитис, сува кожа, еритем, зацрвенување, фотосензитивност, пруритус, исип, уртикарија, потење	помалку чести
васкуларни нарушувања	васкулитис	помалку чести
	дозно зависни ортостатски дејства	непознато
Испитувања	хиперкалемија, блага редукција на хематокритот и хемоглобинот, хипогликемија	чести
	благо зголемување на нивоата на уреа и креатинин во серумот	помалку чести
	зголемување на хепаталните ензими и билирубин	многу ретки
	хипонатремија	непознато

#### Хидрохлоротиазид

Група на системи на органи	Несакано дејство	Честота
бенигни неоплазми, малигни и неспецифични (вклучително цисти и полипи)	Не-меланомски карцином на кожа (карцином на базални клетки и карцином на сквамозни клетки)	непознати

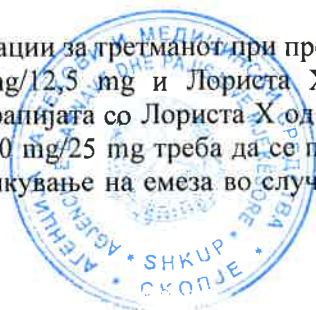
нарушувања на крвта и лимфниот систем	агранулозитоза, апластична анемија, хемолитична анемија, леукопенија, пурпура, тромбоцитопенија	помалку чести
нарушувања на имунолошкиот систем	анафилактична реакција	ретки
нарушувања на метаболизмот и исхраната	анорексија, хипергликемија, хиперурикемија, хипокалемија, хипонатремија	помалку чести
психијатриски нарушувања	Несоница	помалку чести
нарушувања на нервниот систем	цефалалгија	чести
нарушувања на очите	минливо заматен вид, ксантопсија	помалку чести
	Хороидна ефузија, акутна миопија, акутен глауком од затворен агол	непознати
васкуларни нарушувања	некротизирачки ангиитис (васкулитис, кожен васкулитис)	помалку чести
респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	респираторен дистрес, вклучувајќи пнеумонитис и пулмонален едем	помалку чести
гастроинтестинални нарушувања	сиалоаденитис, спазми, иритација на стомакот, гадење, повраќање, дијареа, констипација	помалку чести
хепато-билијарни нарушувања	иктерус (интрахепатичен холестатис), панкреатитис	помалку чести
нарушувања на кожата и поткожното ткиво	фотосензитивност, уртикарија, токсична епидермална некролиза	помалку чести
	кожен лупус еритематозус	непознато
мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	грчеви на мускулите	помалку чести
ренални и уринарни нарушувања	гликозурија, интерстицијален нефритис, ренална дисфункција, ренална слабост	помалку чести
општи нарушувања и состојби на местото на администрација	покачена телесна температура, зашеметеност	помалку чести

<sup>1</sup> не-меланомски карцином на кожа: базирано врз основа на достапните податоци од епидемиолошки студии, беше забележана кумулативна дозно-зависна поврзаност помеѓу HCTZ и NMSC (погледнете исто така во точка 4.4 и 5.1).

Несаканите дејства на лекот може да се пријават во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински помагала (св. Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или електронски преку веб-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

#### 4.9 Предозирање

Не се достапни посебни информации за третманот при предозирање со Лориста Х од 50 mg/12,5 mg, Лориста Х 100 од 100 mg/12,5 mg и Лориста ХД од 100 mg/25 mg. Терапијата е симптоматска и супортивна. Терапијата со Лориста Х од 50 mg/12,5 mg, Лориста Х 100 од 100 mg/12,5 mg и Лориста ХД од 100 mg/25 mg треба да се прекине и пациентот внимателно да се следи. Се препорачува предизвикување на емеза во случај на скорешна ингестија и корекција



на дехидратацијата, електролитниот дисбаланс, хепаталната кома и хипотензијата преку веќе утврдени постапки.

### Лосартан

Податоците во однос на предозирање кај луѓето се ограничени. Најчестата манифестација на предозирање би требало да биде хипотензија и тахикардија; брадикардија може да настане од парасимпатетичната (вагусна) стимулација. Во случај на појава на симптоматска хипотензија, треба да се преземе супротивен третман.

Ниту лосартан, ниту активниот метаболит не можат да се отстранат по пат на хемодијализа.

### Хидрохлоротиазид

Најчесто забележаните знаци и симптоми се оние предизвикани од намалувањето на електролити (хипокалемија, хипохлоремиија, хипонатремија) и дехидратацијата која настанува како резултат на прекумерната диуреза. Ако бил администриран и дигиталис, хипокалемијата може да ги потенцира срцевите аритмии.

Не е утврден степенот до кој хидрохлоротиазидот се отстранува по пат на хемодијализа.

## **5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ**

### **5.1 Фармакодинамика**

Фармакотерапевтска група: ангиотензин II антагонисти и диуретици, АТС код: C09DA01.

#### Лосартан хидрохлоротиазид

Беше утврдено дека активните супстанции на Лориста X од 50 mg/12,5 mg, Лориста X 100 од 100 mg/12,5 mg и Лориста ХД од 100 mg/25 mg имаат адитивно дејство во намалувањето на крвниот притисок и го намалуваат крвниот притисок во поголем степен отколку секоја од супстанциите поединечно. Се смета дека ова дејство е резултат на заедничкото дејство на двете супстанции. Дополнително на тоа, како резултат на неговото диуретично дејство, хидрохлоротиазидот ја зголемува плазма ренинската активност, ја зголемува секрецијата на алдостерон, го намалува нивото на калиум во серумот и го зголемува нивото на ангиотензин II. Администрацијата на лосартан ги блокира сите физиолошки релевантни дејства на ангиотензин II и преку инхибицијата на алдостеронот има можност да ја ублажи загубата на калиум асоцирана со диуретикот.

Беше утврдено дека лосартанот има благо и минливо урикозурично дејство. Хидрохлоротиазидот предизвикува скромно зголемување на уричната киселина. Комбинацијата од лосартан и хидро-хлоротиазид се стреми да ја ублажи хиперурикемијата предизвикана од диуретикот.

Антихипертензивното дејство на Лориста X од 50 mg/12,5 mg, Лориста X 100 од 100 mg/12,5 mg и Лориста ХД од 100 mg/25 mg се одржува во период од 24 часа. Во клиничките студии со времетраење од најмалку една година, антихипертензивното дејство беше одржано при континуираната терапија. Покрај сигнификантното намалување на крвниот притисок, администрацијата на Лориста X од 50 mg/12,5 mg, Лориста X 100 од 100 mg/12,5 mg и Лориста ХД од 100 mg/25 mg немаше клинички сигнификантно дејство врз срцевиот ритам. Во клиничките испитувања, по терапија од 12 недели со лосартан од 50 mg/хидрохлоротиазид 12,5 mg, дијастолниот крвен притисок во седечка положба беше намален до просечно 13,2 mmHg.

Лориста X од 50 mg/12,5 mg, Лориста X 100 од 100 mg/12,5 mg и Лориста ХД од 100 mg/25 mg се ефикасни во намалување на крвниот притисок кај мажите и жените, црната раса и останатите

раси, кај младите (< 65 години) и постарите ( $\geq$  65 години) пациенти и се ефикасни кај сите степени на хипертензија.

### Лосартан

Лосартан е синтетски произведен перорален ангиотензин II рецепторен (тип AT<sub>1</sub>) антагонист. Ангиотензин II, силен вазоконстриктор, е примарниот активен хормон на ренин-ангиотензин системот и е важна детерминанта на патофизиологијата на хипертензијата. Ангиотензин II се врзува за AT<sub>1</sub> рецепторот кој се наоѓа во многу ткива (васкуларната мазна мускулатура, адреналните жлезди, бубрезите и срцето) и поседува неколку важни биолошки дејства вклучувајќи вазоконстрикција и ослободување на алдостерон. Исто така, ангиотензин II ја стимулира и пролиферацијата на клетките на мазната мускулатура.

Лосартанот селективно го блокира AT<sub>1</sub> рецепторот. *In vitro* и *in vivo* лосартанот и неговиот фармаколошки активен метаболит на карбоксилна киселина E-3174 ги блокираат сите физиолошки релевантни активности на ангиотензин II, независно од тоа каде и како се синтетизирани.

Лосартан нема агонистично дејство ниту пак ги блокира другите хормонски рецептори или јонски канали важни во кардиоваскуларната регулација. Исто така, лосартанот не го инхибира АКЕ (кининаза II), ензимот кој го разложува брадикининот. Како последица на тоа, не настанува зголемување на несаканите дејства посредувани од брадикинин.

За време на администрацијата на лосартан, отстранувањето на ангиотензин II негативната повратна спрега на секрецијата на ренин води до зголемена ренинска активност во плазмата. Зголемувањето на ренинската активност во плазмата води до зголемување на ангиотензин II во плазмата. Покрај овие зголемувања, се одржува антихипертензивната активност и супресијата на концентрацијата на алдостерон во плазмата што укажува на ефикасна ангиотензин II рецепторна блокада. По прекилот на терапијата со лосартан, плазма ренинската активност и вредностите за ангиотензин II опаѓаат во рок од 3 дена до базните вредности.

И лосартан и неговиот главен активен метаболит имаат далеку поголем афинитет за AT<sub>1</sub> рецепторот отколку за AT<sub>2</sub> рецепторот. Активниот метаболит е 10 до 40 пати поактивен од лосартанот врз основа на тежината.

При една студија специфично дизајнирана да ја одреди инциденцата за појава на кашлица кај пациентите третирани со лосартан во споредба со пациентите третирани со АКЕ инхибитори, инциденцата за кашлица забележана кај пациентите на лосартан или хидрохлоротиазид беше слична и беше сигнификантно помала отколку онаа забележана кај пациентите третирани со некој АКЕ инхибитор. Дополнително на тоа, при една анализа на вкупно 16 двојно слепи клинички студии кај 4131 пациенти, инциденцата за спонтано пријавена кашлица кај пациентите третирани со лосартан беше слична (3,1%) со онаа кај пациентите третирани плацебо (2,6%) или хидрохлоротиазид (4,1%), додека инциденцата со АКЕ инхибитори беше 8,8%.

Кај недијабетични хипертензивни пациенти со протеинурија, администрацијата на лосартан сигнификантно ја намалува протеинуријата, фракционалната екскреција на албумин и IgG. Лосартанот ја одржува стапката на гломеруларна филтрација и ја намалува филтрационата рата. Вообичаено, лосартанот предизвикува намалување на уричната киселина во серумот (вообичаено < 0,4 mg/dl), што беше перзистентно при хроничната терапија.

Лосартан нема дејство врз автономните рефлексни и нема одржано дејство врз норепинефрин во плазмата. Кај пациентите со лево вентрикуларна слабост, дозите на лосартан од 25 mg и 50 mg предизвикаа позитивни хемодинамски и неурохормонални дејства кои се карактеризираат со зголемување на кардијалниот индекс и намалување на пулмоналниот капиларен притисок измерен при вметнување на *pilomale* катетер со инфлатиран балон во мала пулмонална артериска гранка, системскиот васкуларен отпор, просечниот системски артериски притисок и

срцевиот ритам како и редукција на циркулирачкото ниво на алдостерон и норепинефрин, соодветно.

Појавата на хипотензија беше дозно зависна кај овие пациенти со срцева слабост

#### Студии за хипертензија

Во контролираните клинички студии, еднаш дневно администрацијата на лосартан кај пациенти со блага до умерена есенцијална хипертензија предизвика статистички сигнификантна редукција на систолниот и дијастолниот крвен притисок. Мерењата на крвниот притисок 24 часа по администрација на дозата наспроти 5-6 часа по администрација на дозата покажаа редукција на крвниот притисок во тек на 24 часа; беше задржан природниот дневен ритам. Намалувањето на крвниот притисок на крајот од дозниот интервал беше околу 70 до 80% од дејството забележано 5-6 часа по дозата.

Прекилот на терапијата со лосартан кај пациентите со хипертензија не доведе до нагло покачување на крвниот притисок (rebound). Покрај забележителното намалување на крвниот притисок, лосартан немаше клинички сигнификантно дејство врз срцевиот ритам.

Лосартанот е еднакво ефикасен кај жените и мажите, како и кај помлади пациенти (до 65 години) и постари пациенти со хипертензија.

#### LIFE студија

Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) студијата беше рандомизирана тројно слепа активно контролирана студија кај 9193 хипертензивни пациенти на возраст од 55 до 80 години со ЕКГ документирана лево вентрикуларна хипертрофија. Пациентите беа рандомизирани на лосартан од 50 mg еднаш дневно или на ателолол од 50 mg еднаш дневно. Доколку не беше постигнат целниот крвен притисок (<140/90 mmHg), на почетокот беше додаван хидрохлоротиазид (12,5 mg) и ако е потребно беше зголемувана дозата на лосартан или ателолол до 100 mg еднаш дневно. По потреба, беа додавани и други антихипертензивни со исклучок на АКЕ инхибитори, ангиотензин II антагонисти или бета-блокатори со цел да се постигне целниот крвен притисок.

Просечната должина на следење на студијата беше 4,8 години.

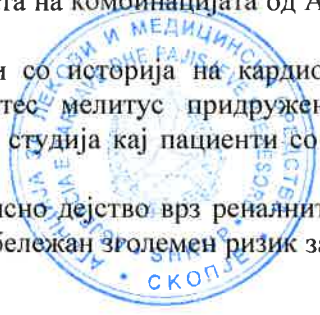
Примарната мерна точка беше составена од кардиоваскуларен морбидитет и mortalитет измерено преку редукција на комбинираната инциденца на кардиоваскуларна смртност, мозочен удар и миокарден инфаркт. Крвниот притисок беше сигнификантно намален до слично ниво и во двете групи. Терапијата со лосартан резултираше со 13,0% намалување на ризикот ( $p = 0,021$ , 95% интервал на доверливост 0,77–0,98) во споредба со ателолол за пациентите кои ја достигнаа примарната комбинирана мерна точка. Ова претежно се должеше на намалувањето на инциденцата за мозочен удар. Терапијата со лосартан го намали ризикот за мозочен удар за 25% во споредба со ателололот ( $p = 0,001$ , 95% интервал на доверливост 0,63–0,89). Стапките на кардиоваскуларна смртност и миокарден инфаркт не се разликуваа сигнификантно помеѓу двете групи.

#### Двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS)

Две големи рандомизирани, контролирани испитувања (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ја испитуваа употребата на комбинацијата од АКЕ инхибитор и блокатор на ангиотензин II рецепторите.

ONTARGET беше студија спроведена кај пациенти со историја на кардиоваскуларно или цереброваскуларно заболување или тип 2 дијабетес мелитус придружено со доказ за оштетување на таргет орган. VA NEPHRON-D беше студија кај пациенти со тип 2 дијабетес мелитус и дијабетична нефропатија.

Овие студии покажаа дека нема сигнификантно корисно дејство врз реналните и/или кардиоваскуларните исходи и mortalитетот, додека беше забележан зголемен ризик за хиперкалемија,



акутно бубрежно оштетување и/или хипотензија во споредба со монотерапијата. Поради нивните слични фармакодинамски својства, овие резултати се однесуваат и за други АКЕ инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецепторите.

Според тоа, не се препорачува истовремена употреба на АКЕ инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецепторите кај пациенти со дијабетична нефропатија.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) беше студија дизајнирана за испитување на користа од додавање на алискирен на стандардната терапија од некој АКЕ инхибитор или блокатор на ангиотензин II рецепторите кај пациенти со тип 2 дијабетес мелитус и хронична бубрежна болест, кардиоваскуларно заболување или и двете. Студијата беше прекината порано поради зголемениот ризик за несакани дејства. Кардиоваскуларната смрт и мозочниот удар беа бројно почести во групата со алискирен отколку во плацебо групата и несаканите дејства и сериозните несакани дејства кои беа од интерес (хиперкалемија, хипотензија и ренална дисфункција) беа почесто забележани во групата со алискирен отколку во плацебо групата.

### Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазидот е тиазиден диуретик. Механизмот на антихипертензивното дејство на тиазидните диуретици не е целосно познат. Тиазидите влијаат врз реналните тубуларни механизми на електролитна реапсорпција, директно зголемувајќи ја екскрецијата на натриум и хлориди за приближно еднакви количини. Диуретичното дејство на хидрохлоротиазидот го намалува волуменот на плазмата, ја зголемува ренинската активност во плазмата и ја зголемува секрецијата на алдостерон со последователни зголемувања на калиум во урината и губитокот на бикарбонати и намалување на калиум во серумот. Ренин-алдостерон врската е посредувана од ангиотензин II и затоа коадминистрацијата на ангиотензин II рецепторен антагонист води до намалување на загубата на калиум поврзана со употребата на тиазидни диуретици.

По перорална употреба, диурезата започнува за 2 часа, достигнува максимум за приближно 4 часа и трае од 6 до 12 часа.

Антихипертензивното дејство опстојува до 24 часа.

Не-меланомски карцином на кожа: Базирано врз основа на достапните податоци од епидемиолошките студии, забележана е кумулативна дозно-зависна поврзаност помеѓу HCTZ и NMSC. Една студија вклучува популација од 71,533 случаи на BCC и 8,629 случаи на SCC регистрирани при 1,430,833 и 172,462 прегледи на популација, соодветно. Употреба на високи дози на HCTZ ( $\geq 50,000$  mg кумулативно) беше асоцирано со прилагодено OR на 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) за BCC и 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) за SCC. Беше забележан чист кумулативно дозно зависен однос за BCC и за SCC. Друга студија покажа можна зависност помеѓу карцином на усни (SCC) и изложување на HCTZ: 633 случаи на карцином на усни беа регистрирани при 63,067 прегледи на популација, користејќи стратегија за земање на примероци со ризик. Кумулативна врска на доза-одговор беше прикажана со прилагоден OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) зголемувајќи се до OR 3,9 (3,0-4,9) за употреба на високи дози (~25,000 mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за највисоката кумулативна доза (~100,000 mg) (погледнете во точка 4.4).

## **5.2 Фармакокинетика**

### Апсорпција

#### *Лосартан*

По перорална администрација, лосартанот добро се апсорбира и подлегува на метаболизам на прв преод формирајќи активен метаболит на карбоксилна киселина и други неактивни метаболити. Системската биорасположивост на лосартан иснесува приближно 33%. Просечните максимални концентрации на лосартан и неговиот активен метаболит се постигнуваат за 1 час и за 3- 4 часа, соодветно. Не беше утврдено клинички сигнификантно



дејство врз концентрацискиот профил на лосартанот во плазмата кога лекот беше администриран со стандардизиран оброк.

### Дистрибуција

#### *Лосартан*

И лосартанот и неговиот активен метаболит се  $\geq 99\%$  врзани за плазма протеините, примарно за албуминот. Волуменот на дистрибуција на лосартанот е 34 литри. Студиите кај стаорци укажуваат на тоа дека лосартанот слабо (ако и воопшто) ја минува крвно-мозочната бариера.

#### *Хидрохлортиазид*

Хидрохлортиазидот ја минува плаценталната, но не и крвно-мозочната бариера. Се излучува во мајчиното млеко.

### Биотрансформација

#### *Лосартан*

Приближно 14% од интравенски или перорално администрираната доза на лосартанот се конвертира во негов активен метаболит. По перорална и интравенска администрација на  $^{14}\text{C}$ -обележан лосартан, циркулирачката радиоактивност во плазмата претежно се должи на лосартанот и неговиот активен метаболит. Минимална конверзија од лосартан во неговиот активен метаболит беше забележана кај приближно 1% од испитуваните индивидуи.

Дополнително на активниот метаболит, се формираат и неактивни метаболити вклучувајќи два главни метаболити кои се формираат по пат на хидроксилација на бутил страничниот ланец и помал метаболит, N-2 тетразол глукуронид.

### Елиминација

#### *Лосартан*

Плазма клиренсот на лосартан и неговиот активен метаболит изнесува приближно 600 ml/min и 50 ml/min, соодветно. Реналниот клиренс на лосартан и неговиот активен метаболит е приближно 74 ml/min и 26 ml/min, соодветно. Кога лосартанот се администрира перорално, приближно 4% се излучува непроменет во урината и околу 6% се излучува во урината во облик на активен метаболит. Фармакокинетиката на лосартанот и неговиот активен метаболит е линеарна со пероралните дози на лосартан калиум до 200 mg.

По перорална администрација, концентрацијата на лосартан и неговиот активен метаболит во плазмата опаѓа полиекспоненцијално со терминален полу-живот од приближно 2 часа и 6 - 9 часа, соодветно. При еднаш дневно дозирање со 100 mg, ниту лосартан ниту неговиот активен метаболит не се акумулираат сигнификантно во плазмата.

И билијарната и уринарната екскреција допринесуваат за елиминацијата на лосартанот и неговите метаболити. По перорална или интравенска доза од  $^{14}\text{C}$ -обележан лосартан кај мажи, 35% од радиоактивноста е пронајдена во урината и 58% во фецесот кај возрасно лице.

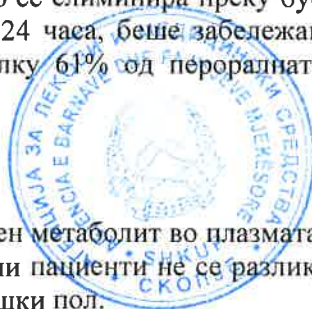
#### *Хидрохлортиазид*

Хидрохлортиазидот не се метаболизира, но брзо се елиминира преку бубрезите. При следење на нивото во плазмата во период од најмалку 24 часа, беше забележано дека плазма полу-животот варира помеѓу 5,6 и 14,8 часа. Најмалку 61% од пероралната доза се елиминира непроменета за 24 часа.

### Карактеристики кај пациентите

#### *Лосартан/хидрохлортиазид*

Концентрациите на лосартан и на неговиот активен метаболит во плазмата, како и апсорпцијата на хидрохлортиазид кај постарите хипертензивни пациенти не се разликуваат сигнификантно од оние кај млади хипертензивни пациенти од машки пол.



### *Лосартан*

По перорална администрација кај пациенти со блага до умерена алкохолна цирроза на црниот дроб, концентрациите на лосартан и неговиот активен метаболит во плазмата беа 5 пати и 1,7 пати, соодветно, повисоки отколку оние забележани кај младите машки волонтери.

Фармакокинетските студии покажаа дека AUC вредностите на лосартан кај здрав маж јапонец и здрав маж од друго потекло не се разликуваат. Сепак, AUC на метаболитот на карбоксилната киселина (E-3174) се чини дека е различен помеѓу овие две групи, со приближно 1,5 повисока изложеност кај јапонците отколку кај луѓето со друго потекло. Не е позната клиничката значајност на овие резултати.

Ниту лосартан ниту неговиот активен метаболит не можат да се отстранат по пат на хемодијализа.

### **5.3 Предклинички податоци за сигурноста**

Предклиничките податоци не покажаа посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за општа фармакологија, генотоксичност и канцероген потенцијал. Токсичниот потенцијал на комбинацијата лосартан/хидрохлортиазид беше испитуван при студиите за хронична токсичност со времетраење до 6 месеци кај стаорци и кучиња по перорална администрација. Промените забележани при овие студии беа главно предизвикани од компонентата лосартан. Администрацијата на комбинацијата лосартан/ хидрохлортиазид предизвика намалување на параметрите на црвените крвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), покачување на уреа-N во серумот, намалување на срцевата тежина (без хистолошка корелација) и гастроинтестинални промени (лезии на мукозната мембрана, улкуси, ерозии, хеморагии). Немаше докази за појава на тератогеност кај стаорци или зајаци третирани со комбинацијата лосартан/хидрохлортиазид. Фетална токсичност кај стаорците докажана преку благото зголемување на прекубројни ребра во F генерацијата, беше забележана кога женките беа третирани пред и за време на гестацискиот период. Како што е забележано при студиите со лосартан, кога бремените стаорци беа третирани со комбинацијата лосартан/хидрохлортиазид за време на доцниот гестациски период и/или лактацијата, беа забележани несакани фетални и неонатални дејства, вклучувајќи бубрежна токсичност и фетална смрт.

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ**

### **6.1 Листа на екципиенси**

#### Јадро на таблетата:

прежелатинизиран скроб  
микрочистална целулоза (E460)  
лактоза монохидрат  
магнезиум стеарат (E572)

#### Филм-обвивка на Лориста X од 50 mg/12,5 mg и Лориста ХД од 100 mg/25 mg:

хипромелоза (E464)  
макрогол 4000  
кинолин жолта боја (E104)  
талк (E553b)  
титаниум диоксид (E171)

#### Филм-обвивка на Лориста X 100 од 100 mg/12,5 mg:

хипромелоза (E464)



макрогол 4000  
талк (E553b)  
титаниум диоксид (E171)

## 6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

## 6.3 Рок на употреба

Лориста X од 50 mg/12,5 mg: 5 години  
Лориста X 100 од 100 mg/12,5 mg: 5 години  
Лориста ХД од 100 mg/25 mg: 5 години

## 6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 30°C.  
Да се чува во оригиналното пакување со цел да се заштити од влага.

## 6.5 Пакување

Лориста X од 50 mg/12,5 mg  
Блистер (Al фолија, PVC/PVDC фолија): 30 филм-обложени таблети (3 блистери со по 10 таблети) во кутија.

Лориста X 100 од 100 mg/12,5 mg  
Блистер (Al фолија, PVC/PVDC фолија): 30 филм-обложени таблети (2 блистери со по 15 таблети) во кутија.

Лориста ХД од 100 mg/25 mg  
Блистер (Al фолија, PVC/PVDC фолија): 30 филм-обложени таблети (3 блистери со по 10 таблети) во кутија.

## 6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

## 7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

## 8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Лориста X од 50 mg/12,5 mg: 15-9806/14  
Лориста X 100 од 100 mg/12,5 mg: 11-453/2  
Лориста ХД од 100 mg/25 mg: 15-9807/14

## 9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Лориста X од 50 mg/12,5 mg: 28.03.2005/28.04.2015  
Лориста X 100 од 100 mg/12,5 mg: 03.04.2013/17.12.2018  
Лориста ХД од 100 mg/25 mg (30 таблети): 28.03.2005/28.04.2015



**10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

