

1 НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lorista® H film-coated tablets
Лориста Н филмирани таблетки

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-10448/08.03.09

2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 филмирана таблетка съдържа 50 mg losartan potassium salt и 12.5 mg hydrochlorothiazide.

669/22.02.05 *Mov...*

3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки: жълти, овални, леко биконвексни таблетки с делителна черта от едната страна.

4 КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Артериална хипертония при необходимост от комбинирано лечение.

4.2 Дозировка и метод на приложение

Обичайната начална и поддържаща доза е една таблетка дневно. Ако не се постигне адекватен отговор, дозата може да се повиши до 2 таблетки веднъж дневно. Дозировката трябва да се адаптира според намалението на артериалното налягане, достигнато за 3 седмици на лечение. Максималната препоръчвана дневна доза е 2 таблетки веднъж дневно.

Дозировка при бъбречно увреждане

Пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс над 0.5 ml/s или 30 ml/min) може да получат обичайната доза Lorista H. Приложението на Lorista H не се препоръчва при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане и при пациенти на хемодиализа.

Препоръчваната начална доза losartan при пациенти с хиповолемия е 25 mg веднъж дневно, поради това лечение с Lorista H може да се започне само след преустановяване на лечението с диуретици и намаление на хиповолемията.

Lorista H не се препоръчва за лечение на пациенти с чернодробно увреждане.

Пациентите може да приемат Lorista H с храна или на гладно. За да не пропуснат приема на таблетките, те трябва да вземат лекарството по едно и също време всеки ден. Те не трябва да удвояват дозата, за да компенсират забравената доза. Трябва да вземат следващата доза в обичайното предвидено време.

Продължителността на лечението не е ограничена.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към някоя от съставките на лекарството, свръхчувствителност към сулфонамиди и анурия, при бременност (втори и трети семестър на бременността) и по време на кърмене (виж бременност и кърмене).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Losartan u hydrochlorothiazide

Lorista H не се препоръчва за лечение на пациенти с чернодробно увреждане умерено или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 0.5 ml/s или 20 ml/min).



При някои пациенти може да се наблюдава повишение на серумните концентрации на пикочната киселина и/или да възникне подагра в резултат на лечение с hydrochlorothiazide. Losartan намалява серумните концентрации на пикочната киселина. Лечението с комбинация на losartan и hydrochlorothiazide намалява хиперурикемията, индуцирана от хидрохлоротиазид.

Тъй като няма опит с употребата на Lorista H при деца, продуктът не се препоръчва за такива пациенти.

Предупрежденията за отделните съставки се отнасят също и за лечение с Lorista H. Най-важните предупреждения са:

Losartan

Поради инхибиране на активността на системата ренин-ангиотензин, може да се влоши бъбречната функция при пациенти, чиято бъбречна функция зависи от активността на системата ренин-ангиотензин (напр. пациенти с тежка бъбречна недостатъчност или болни с бъбречно увреждане).

Както при другите лекарства, които повлияват системата ренин-ангиотензин, може да се наблюдават повишени серумни нива на уреята и креатинина и при лечение с losartan на пациенти с билатерална стеноза на бъбречната артерия или артериална стеноза при един бъбрек.

Losartan трябва да се прилага внимателно при пациенти със състояния, които изискват внимание при лечение с други лекарства, повлияващи системата ренин-ангиотензин (напр. при хипертрофна обструктивна кардиомиопатия, аортна и митрална стеноза или исхемична болест на сърцето).

Losartan трябва да се прилага внимателно при пациенти, които са имали ангиоедем от различен произход. При настъпване на ангиоедем пациентът трябва да преустанови употребата на лекарството и да се консултира незабавно с лекар.

Hydrochlorothiazide

Както при употребата на други антихипертензивни средства, по време на лечение с hydrochlorothiazide при отделни пациенти може да възникне симптоматична хипотензия. Тя се наблюдава рядко при пациенти с неусложнена хипотензия и по-често при пациенти с хиповолемия или електролитен дисбаланс.

Hydrochlorothiazide може да отслаби действието на антидиабетните средства, включително инсулин. Поради това лечението на диабетиците трябва да се мониторира стриктно, като може да се наложат някои корекции на дозата на антидиабетните средства.

Екскрецията на калция може да се намали по време на лечение с hydrochlorothiazide, което понякога може да предизвика лека хиперкалциемия. Изразено повишение на серумните нива на калция може да бъде признак на латентен хиперпаратиреоидизъм. Преди да се направят тестове за изследване функцията на паратиреоидната жлеза, лечението с hydrochlorothiazide трябва да се преустанови.

При пациенти с алергия или астма, както и при болни с анамнеза за алергия или астма, по време на лечение с hydrochlorothiazide може да възникнат реакции на свръхчувствителност. Има също и съобщения за обостряне на системен лупус еритематозус.

4.5 Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие

Взаимодействията, които се наблюдават при приложение на отделните лекарствени съставки, може да възникнат и при лечение с Lorista H.

Losartan

Пациентите може да приемат losartan заедно с други антихипертензивни средства.

При клиничните фармакокинетични проучвания не са отбелязани клинично значими взаимодействия между losartan и hydrochlorothiazide, digoxin, warfarin, cimetidine, phenobarbital, ritonavir и erythromycin.

Когато losartan се използва едновременно с лекарства, съдържащи rifampicin, метаболизмът на losartan и активните му метаболити може да се ускори, което може да намали ефективността му.

Едновременното приложение на losartan и spironolactone, amiloride или triamterene и/или дорълнителна употреба на таблетки с калий може да доведе до хиперкалиемия.

In vitro проучвания са показали, че инхибиторите на изоензимите на цитохром P450 3A4 (ketoconazole, troleandomycin, gestodene) и P450 2C9 (fluconazole, sulfaphenazole) силно подтискат продукцията на активния метаболит; комбинацията от sulfaphenazole и ketoconazole почти напълно инхибира продукцията му. Не са изследвани фармакодинамичните последици от едновременната употреба на losartan и горните лекарства, но се препоръчва предпазливост при едновременната им употреба.

Едновременната употреба на losartan и лекарства, съдържащи литий, може да потенцира нежеланите реакции на лития, поради повишената му резорбция в проксималните тубули. Препоръчва се мониториране на серумните нива на лития.

Hydrochlorothiazide

Едновременното приложение на барбитурати, наркотични вещества (morphine) и употреба на алкохол потенцира антихипертензивния ефект на hydrochlorothiazide. Антихипертензивният ефект на hydrochlorothiazide се увеличава и при едновременна употреба на други антихипертензивни средства.

Hydrochlorothiazide може да намали действието на антидиабетните средства, включително инсулин. Ако е необходимо, по време на едновременно лечение дозата на антидиабетните средства трябва да се коригира.

Едновременната употреба на hydrochlorothiazide и colestipol или cholestyramine намалява резорбцията на hydrochlorothiazide с 43% и 85% съответно.

Едновременното приложение на hydrochlorothiazide и кортикостероиди (включително АСТН) може да потенцира хипокалиемия.

По време на едновременно приложение на hydrochlorothiazide и пресорни амини отговорът към пресорните амини може да бъде намален, но не до такава степен, че да се изключи евентуалната им употреба.

Рискът от хипотензия е повишен по време на обща анестезия или приложение на недеполяризиращи миорелаксанти (напр. tubocurarine).

Hydrochlorothiazide намалява екскрецията на лития. По възможност едновременното лечение с hydrochlorothiazide и литий трябва да се избягва.

Нестероидните противовъзпалителни средства може да намалят диуретичния и антихипертензивния ефект на hydrochlorothiazide.

4.6 Бременност и кърмене

Употребата на лекарства, които инхибират системата ренин-ангиотензин, може да доведе до увреждане на плода или дори до смърт през второто и третото тримесечие на бременността. Hydrochlorothiazide преминава през плацентарната бариера и кумулира в амниотичната течност. Поради това рутинната употреба на диуретици по време на нормална бременност не се препоръчва, защото излага майката и плода на ненужен риск от нежелани реакции (напр. жълтеница на новороденото, тромбоцитопения или други нежелани реакции, които могат да възникнат по време на лечението с диуретици).



Приложението на Lorista H по време на бременност е противопоказано (особено през второто и третото тримесечие). Той не се препоръчва и при жени, които възнамеряват да забременеят. Препоръчва се жени, които забременеят по време на лечение с Lorista H, да преустановят употребата на лекарството и колкото е възможно по-бързо да се консултират с лекар относно по-нататъшното си лечение.

Hydrochlorothiazide се екскретира в кърмата при човека (това не е известно за losartan). Поради възможността от нежелани реакции в кърмачето, трябва да се реши дали да се преустанови кърменето или да се прекрати употребата на лекарството, като се вземе предвид значението на лекарството за майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

По време на лечението почти всички пациенти могат да изпълняват задачи, изискващи бдителност (напр. шофиране или работа с опасни машини). Особено в началото на лечението, losartan може да предизвика хипотензия и замайване в отделни пациенти, като по този начин не пряко и преходно може да увреди психофизическите им способности. Поради това пациентите трябва да са внимателни и, преди да започнат такива дейности, трябва да разберат как отговарят на лечението.

4.8 Нежелани реакции

Клиничните изпитвания не са показали никакви нови нежелани реакции, които да са характерни за комбинацията на losartan и hydrochlorothiazide. Нежеланите реакции са били подобни на тези, съобщени по време на клиничните изпитвания с losartan или hydrochlorothiazide. Пациентите са понасяли добре комбинацията на losartan и hydrochlorothiazide. Честотата на нежелани реакции на комбинацията е била подобна на тази на плацебо; нежеланите реакции са били обикновено леки и преходни. Както при плацебо, лечението рядко е било преустановено поради нежелани реакции.

По време на контролирани клинични изпитвания при пациенти с есенциална хипертензия замайването е било единствената нежелана реакция, свързана с приложението на лекарството, който е възниквал по-често отколкото при приложение на плацебо. Той е наблюдаван при повече от 1% от пациентите.

Нежелани реакции, възникнали по време на клиничните изпитвания при по-малко от 1% от пациентите, изброени по органи и системи (независимо от причинно-следствената връзка с комбинацията losartan и hydrochlorothiazide):

- Системни: оток, коремна и гръдна болка, астено-адинамия;
- Сърдечно-съдови: палпитация, тахикардия
- Мускулно-скелетни: болка в гърба; мускулни крампи
- Нервна система/психиатрия: виене на свят, главоболие, безсъние.
- Респираторни: кашлица, синусит, инфекция на горните дихателни пътища, назална конгестия;
- Кожа: уртикария, пруритус.

След въвеждането на лекарството в редовна клинична практика са установени и Гастроинтестинални: диспепсия, гадене, отклонения в чернодробната функция, рядко се съобщава за хепатит и диария при пациенти, лекувани с losartan.

Свръхчувствителност: рядко е докладвано за анафилактични реакции и ангиоедем, включващ оток на лицето, устните и/или езика при пациенти, лекувани с losartan. Някои от тези пациенти са получавали ангиоедем след приложение на други лекарствени продукти, включително ACE инхибитори. За васкулити, включително Henoch-Schoenlein purpura, е докладвано рядко при лечение с losartan.

При възникване на ангиоедем обикновено е достатъчно да се преустанови лечението и да се проследява състоянието на пациента до отзвучаване на всички симптоми. Появата на ангиоедем на лицето, устните, шията и крайниците обикновено не налага лечение, а симптомите на пациента може да се облекчат с антихистамини. Появата на ангиоедем на езика, глотиса и гърлото изисква незабавно лечение с адреналин (подкожно приложение на 0.3 ml до 0.5 ml разтвор на адреналин в съотношение 1:1000); трябва да се осигурят отворени дихателни пътища на пациента с помощта интубиране или ларинготомия, ако е необходимо.

Лабораторни изследвания:

При контролирани клинични изпитвания рядко се установяват клинично значими промени в стандартните лабораторни стойности.

Хиперкалиемия е била открита при 0.7% от пациентите, но тя не е била клинично значима и не е налагала преустановяване на лечението с комбинацията на losartan и hydrochlorothiazide. По време на лечението се препоръчва проследяване на серумните нива на калия, особено при пациенти с бъбречно увреждане и болни в напреднала възраст.

По време на клиничните изпитвания е наблюдавано минимално повишение на серумните нива на уреята и креатинина при 0.6% и 0.8% от пациентите съответно. Преустановяване на лечението поради повишени серумни нива на креатинина се е наложило само при един пациент.

По време на клиничните изпитвания понякога са били наблюдавани повишена активност на чернодробните ензими и повишени стойности на билирубин, но те не са изисквали преустановяване на лечението с комбинацията на losartan и hydrochlorothiazide.

Често е наблюдавано намаление на хематокрита и хемоглобина, но то не е било клинически значимо и не е налагало преустановяване на лечението с комбинацията на losartan и hydrochlorothiazide.

4.9 Предозиране

Няма специални данни за предозиране с комбинацията на losartan и hydrochlorothiazide.

Основните симптоми на предозиране на losartan обикновено са хипотензия и тахикардия, евентуално също и брадикардия поради парасимпатиково (вагусно) стимулиране. Основните симптоми на предозиране на hydrochlorothiazide обикновено са засилена диуреза, тежка хипотензия с брадикардия или други ритъмни нарушения на сърцето, гърчове, пареза, паралитичен илеус, нарушения на съзнанието (също и кома), бъбречна недостатъчност, намаление на нивата на серумните електролити и нарушение на киселинно-алкалното равновесие.

В случай на предозиране лечението незабавно трябва да се преустанови. При скорошно предозиране се препоръчва стомашна промивка. Трябва да се мониторира виталните функции на пациента и, при необходимост, да се започне симптоматично лечение.

Losartan и активните му метаболити не се отстраняват от организма чрез хемодиализа. Не е известно каква част от hydrochlorothiazide се отстранява от организма чрез хемодиализа.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Според Анатомо-терапевтичната класификация (АТC), Lorista H се класифицира в групата C09DA01 (антагонисти на ангиотензин II, комбинации).

5.1 Фармакодинамични свойства

Lorista H е фиксирана комбинация на losartan и hydrochlorothiazide.

Losartan е перорален, селективен антагонист на рецепторите на ангиотензин II (тип AT_1). Ангиотензин II се свързва с AT_1 рецепторите, които могат да се намерят в няколко тъкани (напр. гладките мускули на съдовете, надбъбречните жлези, бъбреците и сърцето), и отключва няколко значими биологични ефекти, включително вазоконстрикция и освобождаване на алдостерон. Ангиотензин II предизвиква също и пролиферация на гладко-мускулните клетки.

Losartan и неговите фармакологично активен метаболит (Е-3174) блокират всички физиологични ефекти на ангиотензин II, независимо от естеството им или от начина на синтезиране, като не повлияват автономните рефлексии и нямат постоянно влияние върху плазмения норадреналин.

Losartan се свързва селективно с AT_1 рецепторите, той не се свързва и/или блокира други хормонални рецептори или йонни канали, които имат значение за регулиране на сърдечно-съдовата функция. Той не инхибира и действието на ангиотензин-конвертиращия ензим (киназа II), ензимът, който разгражда брадикинина. Поради това ефекти, които не са директно свързани с блокирането на AT_1 рецепторите, като постепенно интензифициране на ефектите, свързани с брадикинина, или развитието на оток, се появяват рядко по време на лечение с losartan.

При лечението на хипертензия losartan е еднакво ефективен при мъжете и жените, при по-младите (под 65-годишна възраст) и по-възрастните (65 години или повече) пациенти. Той достига максимален ефект за 6 часа. Ефектът персистира в продължение на 24 часа, поради това единичната дневна доза е достатъчна. Антихипертензивният ефект се появява до една седмица от лечението и след това постепенно се засилва до стабилизирането му за три до шест седмици.

Hydrochlorothiazide е диуретик. Тиазидните диуретици инхибират предимно разредителната способност на бъбреците в дисталните тубули и по този начин предотвратяват реабсорбцията на натриевите и хлорни йони в тази част на нефрона. Така те засилват екскрецията на натрий, калий, хлор и вода.

В началото на лечението с hydrochlorothiazide обемът на течностите в кръвоносните съдове се намалява поради засилената екскреция на вода и сол, което води до намаляване на артериалното налягане и ударния обем. В отговор на намалението на артериалното налягане и ударния обем течността се премества от интерстициума в интраваскуларния компартимент, поради това обемът на течността в кръвоносните съдове и ударният обем се нормализират за 3 до 4 месеца. При продължително приложение резистентността на периферните съдове се намалява и достига нива по-ниски от наблюдаваните преди лечението. Механизмът на това явление не е напълно изяснен.

Началото на диурезата обикновено се наблюдава 2 часа след приложението на hydrochlorothiazide, максималните стойности – след 3 до 4 часа. Ефектът персистира в продължение на 6 до 12 часа. Хипотензивният ефект се наблюдава след 3 до 4 дни от лечението, а максималният ефект се достига след 3 до 4 седмици. Антихипертензивният ефект персистира до 7 дни след преустановяване на терапията. Честотата на нежеланите реакции по време на лечението с тиазидни диуретици зависи от дозата, поради това леката до умерена артериална хипертензия в дългосрочен период се лекува с по-ниски дози на тиазидните диуретици, отколкото в миналото.

Ефекти на комбинацията

Когато losartan се прилага едновременно с hydrochlorothiazide, ефектът върху артериалното налягане е адитивен (достигнатото намаление на артериалното налягане е по-голямо, отколкото при приложение на отделните съставки).

Поради диуретичния ефект на hydrochlorothiazide, активността на плазмения ренин, секрецията на алдостерон и серумните концентрации на ангиотензин II се повишават и серумните нива на калия се намаляват, което частично неутрализира ефектите на антихипертензивното лечение. Losartan и неговият фармакологично активен метаболит (E-3174) блокират всички физиологични ефекти на ангиотензин II. Тъй като се намалява секрецията на алдостерон, losartan намалява екскрецията на калий, което обикновено се извършва от hydrochlorothiazide.

Антихипертензивният ефект на комбинацията на losartan и hydrochlorothiazide персистира в продължение на 24 часа. При клиничните изпитвания с продължителност от най-малко една година, антихипертензивният ефект е бил поддържан при продължителното лечение. Въпреки значителното намаление на артериалното налягане, приложението на комбинацията на losartan и hydrochlorothiazide не е повлияла клинически значимо честотата на сърдечната дейност. След 12 седмици на лечение с 50 mg losartan и 12.5 mg hydrochlorothiazide по време на клиничните изпитвания диастоличното налягане в седнало положение е намаляло със средно 13.2 mm Hg в края на интервала на дозиране. Лекарството е еднакво ефективно при лечение на по-млади (под 65-годишна възраст) и по-възрастни (65 години и повече) пациенти от двата пола с всички степени (класове) на хипертензия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

Losartan се резорбира добре от стомашно-чревния тракт. Той се подлага на значителен метаболизъм при първо преминаване през черния дроб, като се образуват активни метаболити на карбоксилната киселина и други неактивни метаболити. Системната бионаличност е приблизително 33%. Приемането на лекарството с храна не повлиява значимо профила на серумните концентрации на losartan. Losartan достига максимални концентрации 1 час след приложението, а активният му метаболит (E3174) - 3 до 4 hours след приложението.

Hydrochlorothiazide се резорбира предимно в дуоденума и горните отдели на йеюна. Степента на резорбция е 70% и се увеличава с 10%, ако hydrochlorothiazide се приема с храна. Максимални серумни нива се достигат до 1.5 до 5 часа.

Разпределение

Losartan: Повече от 99% от losartan и E3174 се свързват със серумните протеини, предимно албумин. Обемът на разпределение на losartan е около 35 l, на E3174 около 12 l. Проучванията на плъхове са показали, че losartan преминава през кръвно-мозъчната бариера много слабо (ако въобще преминава).

Hydrochlorothiazide: Обемът на разпределение е около 3 l/kg. Той се свързва с протеините в около 40%. Той също кумулира в еритроцитите, но механизмът все още е неизвестен.

Биотрансформация

Losartan се метаболизира в черния дроб от цитохром P450 - изоензими 2C9 и 3A4 (CYP2C9 и CYP3A4). Чрез оксидиране, в черния дроб се образува фармакологически активен метаболит, като в него се превръща около 14% от дозата. Другите метаболити са фармакологично неактивни.

Hydrochlorothiazide остава предимно неметаболизиран; над 95% от непроменения hydrochlorothiazide се екскретира в урината.

Екскреция

Losartan: Около 35% от пероралната доза на losartan се екскретира през бъбреците и 65% във фекалиите. Когато бъбречната функция е нормална, само около 5% от losartan се екскретират в урината в непроменена форма, а около 6% - под формата на активен метаболит. Общият серумен клирънс на losartan е 600 ml/min, на активния му метаболит - 50 ml/min. Бъбречният клирънс на losartan е 75 ml/min, на активния му метаболит - 26 ml/min. Времето на полуелиминиране на losartan след единична доза, както и при многократно приложение, е 1.5 до 2 часа, на активния му метаболит - 6 до 9 часа.

Не е известно дали losartan и E3174 се екскретират в кърмата. При изследвания върху животни значителни количества losartan и E3174 са били открити в кърмата. Те не се отстраняват от организма чрез хемодиализа.

Hydrochlorothiazide: Елиминирането се извършва чрез тубулна секреция. Бъбречният клирънс на hydrochlorothiazide при здрави индивиди и пациенти с хипертензия е приблизително 335 ml/min. Тубулната секреция на hydrochlorothiazide може да бъде конкурентно възпрепятствана от ендогенни кисели метаболити (обикновено образувачи се при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане) и екзогенни слаби киселини (напр. probenecid, салицилати и penicillin). Hydrochlorothiazide има двуфазен профил на елиминиране. Времето на полуелиминиране от плазмата е 2.5 часа, а времето на полуелиминиране - 5.6 до 14.8 часа.

Hydrochlorothiazide преминава през плацентарната бариера и се екскретира в кърмата. Серумните нива на hydrochlorothiazide в умбиликалната вена са приблизително същите, както нивата в серума на майката. Концентрациите в амниотичната течност надвишават тези в умбиликалната вена (дори до 19 пъти). Нивата на hydrochlorothiazide в кърмата при човека са много ниски. Не е намерен hydrochlorothiazide в серума на кърмачета, чиито майки са вземали hydrochlorothiazide по време на кърменето.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията на острата токсичност показват относително ниска токсичност на losartan. Стойностите на LD₅₀ след перорално приложение са били 770 - 1000 mg/kg при мишки и 2000 - 3000 mg/kg при плъхове. След интраперитонеално приложение стойностите на LD₅₀ са били 400 mg/kg при мишки и 200 mg/kg при плъхове. Токсични дози losartan са предизвикали атаксия, намалена активност, тремор, меки изпражнения и големи лезии в стомашно-чревния тракт.

Стойностите на LD₅₀ на hydrochlorothiazide са варирали от 2750 mg/kg до над 10000 mg/kg дневно при мишки и от 3080 mg/kg до над 10000 mg/kg дневно при плъхове.

Изследванията на хроничната токсичност при плъхове и кучета са продължили 27 седмици. Плъховете са получавали перорално losartan/hydrochlorothiazide в съотношение 4:1, при дози 15/3.75, 45/11.25 и 135/33.75 mg/kg дневно. След прилагане на комбинацията са наблюдавани умерени ефекти върху еритроцитите (подобни на тези, получени при приложение само на losartan). Повишението на стойностите на азота в серума е било малко по-силно изразено, отколкото при приложение само на losartan. Висока доза от комбинацията losartan/hydrochlorothiazide е намалила абсолютното тегло на сърцето, както и след приложение само на losartan. Хиперплазията на бъбречните юкстагломерулни клетки, която е наблюдавана при мъжки животни след получаване на средна доза от комбинацията и при човешка популация след третиране с високи дози, е отбелязана и след приложение само на losartan. Не са

наблюдавани макроскопски патологични промени след приложение на комбинацията на двете лекарства.

Кучетата са понесли много добре пероралното приложение на комбинацията от двете лекарства в дози до 125/31.25 mg/kg дневно. Понякога са наблюдавани повръщане, засилена саливация и/или аномалии на фекалиите. Хиперплазията на гломерулната зона на надбъбречните жлези, наблюдавана при някои кучета, получавали hydrochlorothiazide самостоятелно или в комбинация с losartan, се обяснява с фармакодинамичните свойства на hydrochlorothiazide.

Комбинацията losartan/hydrochlorothiazide не повлиява фертилността или способността за съвокупляване на мъжки плъхове, третирани с дози до 135/33.75 mg/kg дневно. При женски плъхове дози от 10/2.5 mg/kg дневно са предизвикали слабо, но статистически значимо намаление на фертилността.

Не е наблюдавано тератогенно действие при плъхове и зайци, получавали максимални дози от комбинацията на двете лекарства (10/2.5 mg/kg дневно).

Комбинацията losartan/hydrochlorothiazide (при съотношение 4:1) не е повлияла генотоксичността при тестове за мутагенност *in vitro*, напр. теста на Ames, и тест върху бели дробове на китайски хамстери. Не са намерени хромозомни аберации *in vivo* върху костен мозък на мишки.

Не са провеждани тестове за канцерогенност с комбинацията losartan/hydrochlorothiazide, обаче данните от изследванията с отделните вещества, losartan и hydrochlorothiazide, не показват наличие на канцерогенни ефекти при мишки и плъхове.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Pregelatinized starch, microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, magnesium stearate, hydroxypropyl methylcellulose, macrogol 4000, colour quinoline yellow (E104), talc, titanium dioxide (E171).

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

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

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

6.5 Естество и съдържание на опаковката

Блистерни опаковки (алуминиево фолио, PVC/PVDC фолио): 28, 30 филмирани таблетки

6.6 Указания за приготвяне/употреба и работа с продукта

Не са необходими специални указания.

7 ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia





8 РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9 ДАТА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10 ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

11 октомври, 2002 г.

