

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

20070122

Разрешение № 29875 / 17-03-2015

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хипертоник 50 mg филмирани таблетки
Hypertonic 50 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка Хипертоник съдържа съответно 50 mg лосартан (под формата на калиева сол).

За пълния списък на помощните вещества виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Хипертоник 50 mg филмирани таблетки

Бели, овални, двойно изпъкнали, филмирани таблетки с делителна черта от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при възрастни и при деца и юноши на възраст 6-18 години.

При пациенти с хипертония и левокамерна хипертрофия

- намаляване на риска от инсулт при хипертоници с левокамерна хипертрофия, но има данни, че такъв ефект липсва при пациенти от черната раса.
- Лечение на бъбречно заболяване при пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2 с протеинурия $\geq 0,5$ g/ден като част от антихипертензивно лечение.
- лечение на хронична сърдечна недостатъчност (при пациенти на възраст ≥ 60 години), когато лечение с АСЕ инхибитори не се счита за подходящо поради несъвместимост, особено кашлица, или противопоказание. Пациенти със сърдечна недостатъчност, които са стабилизирани с АСЕ инхибитор, не трябва да преминават към лосартан. Пациентите трябва да имат левокамерна фракция на изтласкване ≤ 40 % и трябва да бъдат стабилизирани с лечението на хроничната сърдечна недостатъчност.

4.2. Дозировка и начин на приложение

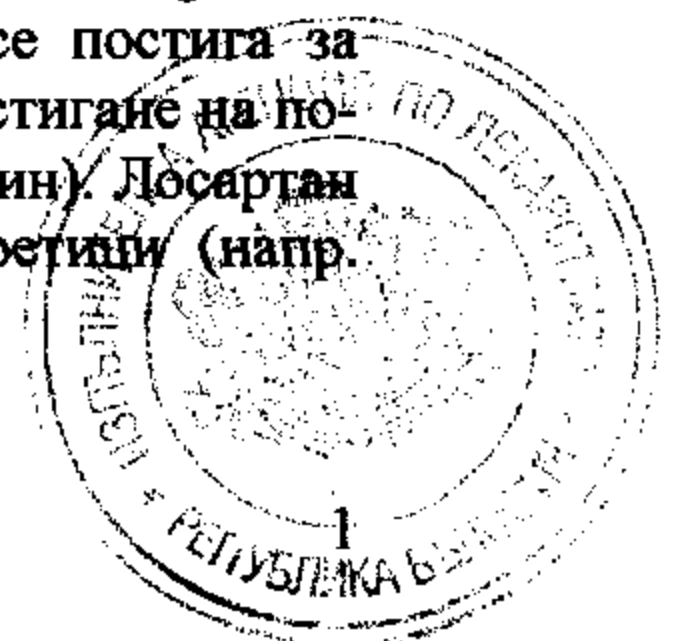
Хипертоник може да се приема преди или след хранене.

Допуска се употребата и на други антихипертензивни средства в комбинация с Хипертоник "(вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Дозировка

Хипертония

Обичайната начална и поддържаща доза на Хипертоник за лечение на хипертония е 50 mg, един път на ден, за повечето пациенти. Максималният антихипертензивен ефект се постига за период от 3 до 6 седмици след започване на терапията. При някои пациенти за постигане на по-добър ефект е необходимо дозата да се повиши до 100 mg, един път дневно (сутрин). Лосартан може да се прилага и с други антихипертензивни средства, особено с диуретици (напр. хидрихлоротиазид).



За пациенти, които са с намален вътресъдов обем (например лекувани с високи дози диуретици), трябва да се започне с доза от 25 mg един път дневно.

При пациенти в напреднала възраст или при пациенти с бъбречни увреждания, включително пациенти на диализа не е необходимо първоначално намаляване на дозата. Препоръчителни са по-ниски дози за пациенти с анамнеза за чернодробни увреждания.

При пациенти с левокамерна хипертрофия

Обичайната начална доза е 50 mg Хипертоник, един път дневно. При необходимост дозата може да се увеличи на 100 mg един път на ден или Хипертоник да бъде прилаган в комбинация с диуретици от тиазиден тип като налягане.

Бъбречна протекция при пациенти с диабет тип 2 и протеинурия

Обичайната начална доза е 50 mg един път на ден. Дозата може да се повиши до 100 mg веднъж дневно в зависимост от постигнатия резултат в понижението на кръвното налягане, отчетено 1 месец след началото на терапията. С цел постигане на по-добър терапевтичен ефект, Хипертоник може да се прилага в комбинация както с други антихипертензивни средства (например диуретици, калциеви антагонисти, α - и β -блокери или централно действащи антихипертензивни лекарствени продукти), така и с инсулин и други често прилагани противодиабетни средства, в това число сулфилурейни или глитазонові производни, глюкозидазни инхибитори.

Педиатрична популация

6 месеца – 6 години

Безопасността и ефикасността при деца на възраст под 6 месеца до 6 години все още не са установени.

Наличните понастоящем данни са описани в точки 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

6 години до 18 години

За пациенти, които са в състояние да приемат таблетки, препоръчителната доза е 25 mg един път дневно при пациенти >20 до <50 kg. (по изключение дозата може да бъде повишена максимум 50 mg един път дневно). Дозата следва да бъде коригирана според повлияването на кръвното налягане.

При пациенти > 50 kg, обичайната доза е 50 mg един път дневно. По изключение дозата може да бъде коригирана до максимум 100 mg един път дневно. Дози над 1,4 mg/kg (или над 100 mg) дневно не са проучвани при педиатрични пациенти.

Лосартан не се препоръчва за приложение при деца на възраст под 6 години, тъй като данните за тези групи пациенти са ограничени.

Не се препоръчва при деца със скорост на гломерулна филтрация < 30 ml/min/1.73 m², тъй като няма налични данни (вж. също така точка 4.4)

Лосартан не се препоръчва и при деца с чернодробно увреждане (вж. също точка 4.4)

4.3. Противопоказания

Хипертоник е противопоказан:

- при пациенти, които са свръхчувствителни към лосартан или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.;



- при бременност (втори и трети триместър на бременността) (виж т. 4.6);
- по време на кърмене (виж т. 4.6).
- тежко чернодробно увреждане
- Едновременната употреба на Хипертоник с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свръхчувствителност: Ангиоедем. Пациенти с анамнеза за ангиоедем (подуване на лицето, устните, гърлото и/или езика) трябва да бъдат непрекъснато наблюдавани (виж т. 4.8).

Хипотония и водно-електролитен дисбаланс

Симптоматична хипотония, особено след първата доза и след повишаване на дозата, може да се появи при пациенти със загуба на обем и/или натрий при интензивно диуретично лечение, ограничения на приема на сол с храната, диария или повръщане. Тези състояния следва да бъдат коригирани преди приложението на Хипертоник, или да се използва по-ниска начална доза (вж. точка 4.2). Това се отнася и за деца.

Електролитен дисбаланс

Електролитните нарушения са чести при пациенти с бъбречни заболявания, с или без наличие на диабет, и следва да се коригират. В клинично изпитване, проведено с пациенти с диабет тип 2 и с протеинурия, честотата на хиперкалиемията е била по-висока в групата, приемаща лосартан в сравнение с плацебо групата; обаче малко пациенти са прекъснали лечението поради хиперкалиемия (виж т. 4.8).

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин--алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Комбинирането с алискирен е противопоказано при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

Нарушения в чернодробната функция

Базирайки се на фармакокинетичните данни, които показват значително увеличени плазмени концентрации на лосартан при пациенти с цироза, при пациенти с анамнеза за чернодробни увреждания трябва да се изписват по-ниски дози. Няма опит от лечение с лосартан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Поради това лосартан не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане (виж точка 4.2 и точка 5.2). Лосартан не се препоръчва и при деца с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2.).

Нарушения на бъбречната функция

Има съобщения за промени в бъбречната функция в резултат от потискане на системата ренин-ангиотензин, включително бъбречна недостатъчност (особено при пациенти, чиято бъбречна функция зависи от системата ренин-ангиотензин-алдостерон каквито са тези с тежка сърдечна недостатъчност или предхождаща бъбречна дисфункция). Както и при други лекарства, които засягат системата ренин-ангиотензин-алдостерон при пациенти с двустранна стеноза на



бъбречната артерия или стеноза на артерията към единствен бъбрек се съобщава за повишение на кръвната урея и серумния креатинин; тези промени в бъбречната функция могат да бъдат обратими при прекратяване на лечението. Лосартан следва да се използва с повишено внимание при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен бъбрек.

Комбинирането с алискирен е противопоказано при пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

Използване при педиатрични пациенти с увредена бъбречна функция

Лосартан не се препоръчва при деца със скорост на гломерулна филтрация $< 30 \text{ ml/min /1,73 m}^2$, тъй като няма налични данни (вж. точка 4,2).

Бъбречната функция следва да се наблюдава редовно при лечение с лосартан, тъй като може да настъпи влошаване. Това се отнася особено при прилагане на лосартан при други състояния (повишена температура, дехидратация), които биха могли да увредят бъбречната функция.

Има данни, че едновременното приложение на лосартан и АСЕ-инхибитори уврежда бъбречната функция. Поради това едновременното приложение не се препоръчва.

Бъбречна трансплантация

Няма опит при пациенти с неотдавнашна бъбречна трансплантация.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм обикновено не отговарят на антихипертензивни медикаменти, действащи чрез потискане на системата ренин-ангиотензин системата. Поради това използването на таблетки лосартан не се препоръчва.

Коронарно сърдечно заболяване и цереброваскуларна болест

Както при всеки антихипертензивен продукт, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична сърдечно-съдова болест и мозъчно-съдова болест може да причини инфаркт на миокарда или инсулт.

Сърдечна недостатъчност

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

Няма достатъчно терапевтичен опит с лосартан при пациенти със сърдечна недостатъчност и съпровождащо тежко бъбречно увреждане, при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (клас IV по NYHA), както и при пациенти със сърдечна недостатъчност и симптоматични животозастрашаващи сърдечни аритмии. Поради това лосартан трябва да се използва внимателно при тези групи пациенти. Комбинацията от лосартан и бета-блокери би следвало да се използва внимателно (вж. точка 5.1).

Стеноза на аортна и митрална клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както и при други вазодилататори, препоръчва се специално внимание при пациенти страдащи от аортна или митрална стеноза, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит, глюкозо-галактозна малабсорбция Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна непоносимост не трябва да приемат това лекарство.

Бременност

Лечение с лосартан не трябва да се започва по време на бременност. Освен в случаите, когато непрекъснато то лечение с лосартан се счита за крайно необходимо, планиращи бременност пациентки трябва да преминават на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност за използване при бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с лосартан трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).



Други предупреждения и предпазни мерки

Както се наблюдава при инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, лосартан и останалите ангиотензинови антагонисти са видимо по-слабо ефикасни за понижаване на кръвното налягане при черната раса в сравнение с останалите раси, най-вероятно поради по-голямото разпространение на състояния с нисък ренин в популацията хипертоници от черната раса.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма данни за клинично значими лекарствени взаимодействия при проведени проучвания с Хидрохлортиазид, Дигоксин, Варфарин, Циметидин, Кетоконазол, Еритромицин и Фенобарбитал. Докладвано е, че Рифампицин и Флуконазол намаляват нивата на активните метаболити. Клинични последици от тези взаимодействия не са установени.

Както при употребата на други инхибитори на ангиотензин II или на ефектите му, така и при едновременното прилагане на лосартан с лекарствени продукти, които водят до задържане на калий или повишават нивата му - например калий-съхраняващи диуретици (напр. Спиринолактон, Триамтерен, Амилоприд), калиеви добавки или соли заместители, съдържащи калий, може да се наблюдава повишение в серумните нива на калий. В тези случаи се препоръчва повишено внимание при едновременната употреба на посочените лекарствени продукти.

Нестероидните противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВП), включително селективните циклооксигеназа-2 инхибитори (СОХ-2 инхибитори), могат да намалят ефекта на диуретици и други антихипертензивни лекарства. Поради това, антихипертензивния ефект на ангиотензин II може да бъде намален от НСПВП, включително селективните СОХ-2 инхибитори.

При някои пациенти с нарушена бъбречна функция, които са били лекувани с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти, включително селективни СОХ-2 инхибитори, едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими.

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1). Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане. Комбинирането с алискирен е противопоказано при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.3).

Педиатрична популация

Няма данни.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Употреба по време на бременност

Използването на лосартан не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Използването на лосартан е противопоказано през 2-ри и 3-ти триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).



Доказано е, че лосартан калий има неблагоприятни последици в зародиши и новородени пълхове. Тези ефекти включват намалено телесно тегло, смъртност и/или бъбречна токсичност. Също така е доказано, че в млякото на пълхове е налице значително количество на лосартан и на неговия активен метаболит. Фармакокинетични измервания показват, че тези ефекти се дължат на приложение на лекарствения продукт в късната бременност и по време на кърмене.

Въпреки че няма опит с използването на Хипертоник при бременни жени, проучвания при животни с лосартан калий показват увреждане и смърт на плода и новороденото, което се счита, че е фармакологично медирано посредством повлияване на ренин-алдостероновата система. При хора, бъбречната перфузия на плода, която зависи от развитието на ренин-ангиотензиновата система, започва през второто тримесечие; така, че рискът за плода се увеличава, ако се приема Хипертоник през второто или третото тримесечие на бременността.

Известно е, че лечението с лосартан през втория и третия триместър на бременността индуцира фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамниона, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също 5.3 'Предклинични данни за безопасност').

Ако през втория триместър на бременността се проведе лечение с лосартан, се препоръчва ехографски контрол на бъбречната функция и черепа.

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

Употребата на лекарствени продукти, които повлияват директно ренин-ангиотензин-алдостероновата система, през втория и третия триместър на бременността може да причини увреждания и дори смърт на развиващия се зародиш. Поради тази причина лосартан не трябва да се прилага по време на бременност. Ако е диагностицирана бременност, приложението на лосартан трябва да бъде преустановено, колкото е възможно по-скоро.

Кърмене

Няма данни за екскрецията на лосартан в майчиното мляко. Доказано е, че лосартан и активният му метаболит се екскретират с млякото на лабораторни пълхове. Поради възможност от неблагоприятни последици за кърмачето, трябва да се вземе решение или за спиране на кърменето, или за спиране на лекарството като се вземе предвид неговата необходимост за майката.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на Хипертоник върху фертилитета.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни, които да предполагат, че Хипертоник се отразява върху способността за шофиране и/или работа с машини. Когато се шофира или работи с машина обаче трябва да се има предвид, че, макар и рядко, при провеждане на антихипертензивно лечение може да се появи замаяване и сънливост, особено при започване на лечението или при повишаване на дозата.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Като цяло, лечението с Хипертоник е добре поносимо, в по-голямата си част, нежеланите реакции са леки и временни, и не изисква прекъсване на терапията. Най-общо честотата на нежеланите лекарствени реакции, които са били докладвани при лечението с лосартан, е сравнима с честотата при плацебо.

Замаяността е единствената съобщена нежелана реакция, свързана с лекарствения продукт, която по време на контролирани клинични проучвания при есенциална хипертония се е проявила с по-голяма честота, отколкото при плацебо при ≥ 1 % от пациентите, третирани с



Хипертоник . Дозо-зависимите ортостатични ефекти са наблюдавани при по-малко от един процент от пациентите. Рядко е съобщавано за обриви, въпреки че появата им по време на контролирани клинични проучвания е по-рядка, отколкото при плацебо.

При тези двойно-слепи контролирани клинични проучвания с Хипертоник, включващи пациенти с есенциална хипертония, са докладвани следните нежелани лекарствени реакции, които са наблюдавани от пациентите, независимо от връзката с лекарствения продукт:

	Хипертоник (n = 2085)	Плацебо (n = 535)
<i>Общи реакции</i>		
Коремна болка	1.7	1.7
Астения-умора	3.8	3.9
Гръдна болка	1.1	2.6
Едем/подуване	17	1.9
<i>Сърдечно-съдова система</i>		
Палпитации	1.0	0.4
Тахикардия	1.0	1.7
<i>Храносмилателна система</i>		
Диария	1,9	1,9
Диспепсия	1,1	1,5
Гадене	1,8	2,8
<i>Опорно-двигателен апарат</i>		
Болка в гърба	1.6	1,1
Мускулни крампи	1,0	1,1
<i>Нервна система/Психично състояние</i>		
Замаяност	4,1	2,4
Главоболие	14,1	17,2
Безсъние	1,1	7
<i>Дихателна система</i>		
Кашлица	3,1	6
Назална конгестия	1,3	1,1
Фарингит	1,5	2,6
Смущения от страна на синусите	1,0	1,3
Инфекции на горните дихателни пътища	6,5	5,6

В контролирано проучване с хипертоници с левокамерна хипертрофия с Хипертоник е било добре поносимо. Най-честите нежелани реакции, свързани с употребата на лекарствения продукт, са били замаяност, астения/умора и виене на свят.

В проучването LIFE, сред пациентите без диабет при включване в проучването, честотата на новооткрит диабет при лосартан е била по-ниска спрямо Атенолол (242 пациента срещу 320 пациента, съответно, $p < 0001$). Тъй като в проучването не е включена група на плацебо, не се знае дали се касае за благоприятен ефект на лосартан или на нежеланата реакция на Атенолол.

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$):

В контролирано клинично проучване с пациенти с тип 2 с протеинурия Хипертоник е бил добре поносим.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение: астения/умора, замаяност.

Сърдечни нарушения: хипотония



Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$):

Нарушения на имунната система: Свръхчувствителност: анафилактични реакции, ангиоедем, включващ оток на ларинкса и глотиса, причиняващ обструкция на дихателните пътища и/или оток на лицето устните, фаринкса и/или езика при пациенти, лекувани с лосартан; някои от тези пациенти са преживяли преди това ангиоедем с други лекарства, включително ACE инхибитори. Васкулит, включващ пурпурата на Henoch-Schoenlein е рядко докладван.

Стомашно-чревни нарушения: Хепатит (докладван рядко), отклонения в чернодробната функция.

Нарушения на кръвоносната и лимфната система: Анемия, тромбоцитопения (докладвана рядко).

Нарушения в мускулно-скелетната система и съединителната тъкан: Болки по мускулите (миалгия), артралгия.

Нарушения на нервната система: Мигрена.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: Уртикария, пруритус.

Изследвания: По време на контролирани клинични изследвания за есенциална хипертония, клинично важните промени в стандартните лабораторни параметри, рядко се свързват с прилагането на лосартан. Хиперкалиемията (серумен калий $> 5,5$ mEq/L) се е появила при 1,5% от пациентите в проучвания за есенциална хипертония. В клинично проучване при пациенти с диабет тип 2 и протеинурия, 9,9 % от пациентите на лосартан и 3.4% от пациентите на плацебо са равни хиперкалиемия (виж т. 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба). Рядко се проявяват покачвания на ALT и обикновено проблемът с тях се решава с прекъсване на терапията.

Педиатрична популация

Няма данни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани лекарствени реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, на Изпълнителна агенция по лекарствата.

Контакти:

Изпълнителна агенция по лекарствата.

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

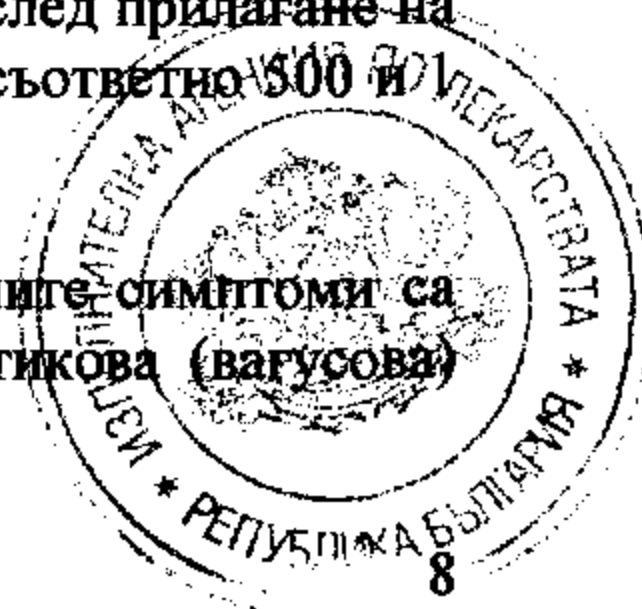
Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Висока смъртност е наблюдавана при опити с лабораторни мишки и плъхове след прилагане на перорална доза от 1 000 mg/kg (3 000 mg/m²) и 2 000 mg/kg (11 800 mg/m²) (съответно 500 и 1 000 пъти по-висока от препоръчителната максимална дневна доза при хора*).

Сведенията, свързани с предозиране при хората са ограничени. Най-типичните симптоми са хипотензия и тахикардия; брадикардия може да се прояви при парасимпатикова (вагусова)



стимулация. В случай на симптоматична хипотензия, е необходимо да се назначи поддържащо лечение.

Хемодиализата няма ефект за отстраняването на лосартан или на неговия активен метаболит.

* Изчислена на база 50 kg телесно тегло.

Педиатрична популация

Няма данни.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ангиотензин II рецепторен антагонист.

АТС код: C09CA01.

Механизъм на действие

Лосартан е перорален, селективен ангиотензин II рецепторен антагонист (тип AT₁). Ангиотензин II се свързва селективно само с AT₁ рецепторите, локализирани в различни тъкани в организма (например в гладко-мускулната тъкан на кръвоносните съдове, надбъбречните жлези, бъбреците, и сърцето). В резултат се наблюдава вазоконстрикция и освобождаване на алдостерон. Ангиотензин II стимулира и пролиферацията на клетките на гладките мускули. При *in vitro* и *in vivo* проучвания е установено, че лосартан и неговия физиологично активен метаболит – карбоксилова киселина (Е-3174) блокират всички физиологични ефекти на ангиотензин II, независимо от източника или пътя на синтеза.

Фармакодинамични ефекти

По време на прилагането на лосартан, отстраняването на отрицателната обратна връзка на ангиотензин II върху секрецията на ренин води до увеличаване на действието на плазмения ренин. Това от своя страна предизвиква повишение в плазмените нива на ангиотензин II. Независимо от тези промени, антихипертензивната активност и понижението в плазмената концентрация на алдостерон се запазват, което показва ефективна блокада на ангиотензин II рецептора.

Лосартан се свързва селективно с AT₁ рецепторите и не повлиява други хормонални рецептори или йонни канали, участващи в кардиоваскуларната регулация. Освен това, установено е, че лосартан не инхибира активността на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ), наричан още кининаза II, отговорен за разграждането на брадикинина. Следователно ефектите, които не са директно свързани с блокирането на AT₁ рецепторите, не се свързват с употребата на лосартан. Това са потенцирането на брадикинин-медираните ефекти, отокът (1,7 % при употребата на лосартан спрямо 1,9 % при плацебо-групата) или мускулната слабост (3,8 % при лосартан спрямо 3,9 % плацебо).

Доказано е, че благодарение на специфичния си механизъм на действие, лосартан инхибира ефектите на ангиотензин I и ангиотензин II и не повлиява тези на брадикинина. За разлика от него, за АСЕ – инхибиторите е доказано, че блокират ефектите на ангиотензин I и усилват тези на брадикинина, а не повлияват ефекта на ангиотензин II.

Клинична ефикасност и безопасност

В проучвания, проведени специално с цел установяване честотата на кашлица при пациенти, лекувани с лосартан, в сравнение с пациенти, лекувани с АСЕ – инхибитори, случаите на



кашлица при пациенти, приемащи лосартан или Хидрохлортиазид са значително по-малко от тези, при пациенти, лекувани с АСЕ – инхибитори. Освен това в общ анализ на 16 клинични проучвания с двойно-сляп опит при 4 131 пациенти, случаите на суха кашлица при пациенти, приемащи лосартан са сходни (установени са при 3,1 % от пациентите) с тези, докладвани за плацебо групата (2,6 %) или с тези на приемали Хидрохлортиазид (4,1 %), докато честотата на лекуваните с АСЕ – инхибитори е 8,8 %.

При недиабетни пациенти с протеинурия, прилагането на лосартан значително намалява протеинурията, частичната екскреция на албумин и IgG. лосартан поддържа скоростта на гломерулната филтрация и редуцира фракцията на филтрацията. Като цяло, лосартан причинява намаляване в серумната пикочна киселина (обикновено < 0,4 mg/dL), чийто ефект е траен при продължителна терапия.

Установено е, че лосартан няма ефект върху автономните рефлексии и няма съществен ефект върху плазмените нива на норадреналина.

Дози от 25 mg и 50 mg лосартан, при пациенти с левокамерна недостатъчност, водят до позитивен хемодинамичен и неврохормонален ефект, характеризиращи се с повишаване на сърдечния индекс, намаляване на вклиненото белодробно капилярно налягане, системното съдово съпротивление, средно артериално налягане и сърдечна честота и намаляване на нивата, съответно на циркулиращите алдостерон и норадреналин. Появата на хипотензия при тези пациенти със сърдечна недостатъчност, е свързана с дозата.

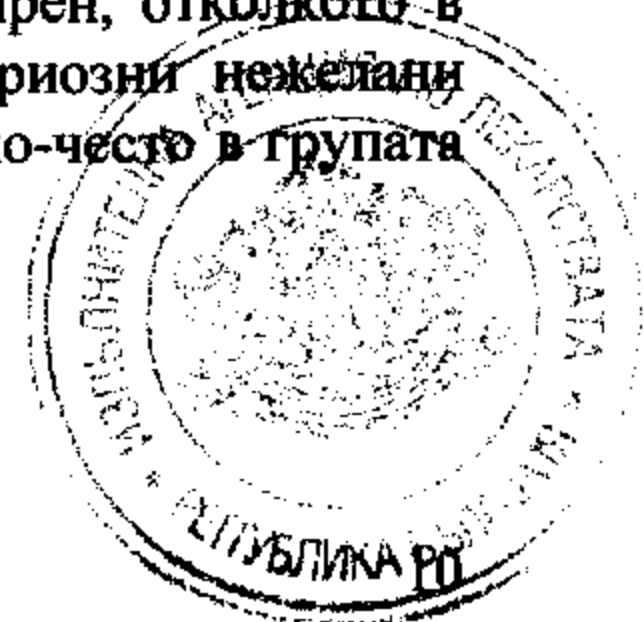
Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от АСЕ инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с АСЕ инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.



Педиатрична популация

Няма данни.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение лосартан се абсорбира добре и се метаболизира като при първо преминаване през черния дроб образува карбоксилна киселина, която представлява и активната форма. Системната бионаличността на лосартан е приблизително 33 %, като средната пикова концентрация на лосартан и неговия активен метаболит се достига съответно за 1 и за 3 - 4 часа след приема. Не са установени клинично значими промени в профила на плазмената концентрация на лосартан в случаите, когато е приеман със стандартно количество храна.

Разпределение

лосартан и неговия активен метаболит се свързват в голяма степен с плазмените протеини ($\geq 99\%$), главно с албумините. Обемът на разпределение на лосартан е 34 l. При проучвания с лабораторни плъхове е установено, че лосартан почти не преминава през кръвомозъчната бариера.

Биотрансформация

Около 14 % от интравенозно или перорално приложената доза лосартан се метаболизира до активни метаболити. При изследвания с радиоактивен ^{14}C -белязан лосартан калий, е установено, че циркулиращите молекули са тези на лосартан и на неговия активен метаболит. Другите метаболити не са фармакологично активни.

Елиминиране

Плазменият клирънс на лосартан е приблизително 600 ml/min, а на неговия активен метаболит - съответно 50 ml/min. Бъбречния клирънс на лосартан е около 74 ml/min, а на активния му метаболит - съответно 26 ml/min. След перорален прием около 4 % от дозата лосартан се екскретират непроменени с урината, и около 6 % се екскретират под формата на активен метаболит. Фармакокинетичната крива на лосартан и неговия активен метаболит е с линеен ход до перорална доза от 200 mg.

След перорално приложение, плазмените концентрации на лосартан и неговия активен метаболит намаляват полиекспоненциално като крайният елиминационен полуживот е съответно около 2 часа за лосартан и съответно 6-9 часа за активния му метаболит. Не съществуват данни за кумулация на лосартан или на активния му метаболит в плазмата при прием на дози от 100 mg лосартан един път дневно.

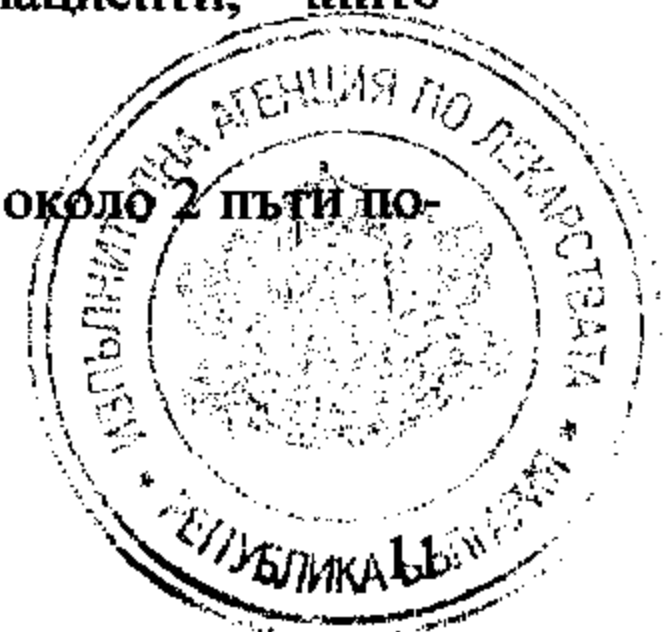
Лосартан се елиминира допълнително и чрез жлъчна и уринна екскреция. След орална доза от ^{14}C -белязан лосартан при хора, се откриват около 35 % от радиоактивността в урината и 58 % - в изпражненията.

Специални популационни групи

Установено е, че при пациенти с лека до умерена алкохолна цироза на черния дроб, плазмените концентрации на лосартан и на активния му метаболит, са по-високи съответно с 5 и 1,7 пъти, в сравнение с тези на контролната група.

Серумните концентрации на лосартан са останали непроменени при пациенти, чийто креатининов клирънс е над 10 ml/min.

При пациенти с нормална бъбречна функция, площта под кривата AUC е била около 2 пъти по-голяма в сравнение с пациенти, подложени на диализа.



Серумната концентрация на активният метаболит на лосартан не се е повлияла значително при пациенти с бъбречна недостатъчност или на хемодиализа. Получените резултати показват, че нито лосартан, нито активният му метаболит могат да се отстранят посредством хемодиализа.

Деца и подрастващи

Проучвания върху фармакокинетиката на лосартан са проведени при деца с хипертония на възраст от 1 месец до 16 години, приемащи еднократно приблизително от 0,54 до 0,77 mg/kg телесно тегло лосартан (средна доза). Получените резултати потвърждават образуването на активния метаболит на лосартан при всички изследвани възрастови групи. Установено е също, че фармакокинетиката на лосартан и на активната му форма са аналогични, както сред отделните групи изследвани деца, така и при сравнение с пациенти на средна възраст.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Няма данни за карциногенност на лосартан при проучвания с лабораторни плъхове и мишки. Изследванията са проведени за период съответно от 105 и 92 седмици. При женските плъхове, на които е прилагана най-високата доза (270 mg/kg/дневно) е имало малко по-голяма честота на панкреасен ацинарен аденом. Максимално допустимите дози (270 mg/kg/дневно при плъхове, 200 mg/kg/дневно при мишки) са осигурили системно експониране към лосартан и неговите фармакологично активни метаболити, което е било приблизително 160 и 90 пъти (плъхове) и 30- и 15 пъти по-голямо от това при 50 kg човек, на който се дава 100 mg дневно.

Лосартан калий е показал негативен резултат както в изпитванията за мутагенност при микроби и при изпитванията за мутагенност с V-79 клетки от бозайници, така и при *in vitro* алкалната елуция и при *in vitro* и *in vivo* изпитвания за хромозомни аберации. Освен това, активният метаболит не е показал данни за генотоксичност в изпитванията за мутагенност при микроби, *in vitro* алкалната елуция и при *in vitro* изпитванията за хромозомни аберации.

Плодовитостта и репродуктивните възможности не са били повлияни в проучвания с мъжки плъхове, на които са давани дози лосартан калий до приблизително 150 mg/kg/дневно. Прилагането на токсични дози при женски (300/200 mg/kg/ден) е било свързано със значимо ($p < 0.05$) намаление на броя жълти тела на женската, броя имплантации на женската, и броя живи фетуси на женската при Цезарово сечение.

При 100 mg/kg/дневно е наблюдавано само намаление на броя на жълтите тела на женската. Връзката на тези резултати с лекарственото лечение не е ясна, тъй като при тези дози не е имало ефект върху броя на имплантации на бременна женска, процента постимлантационни загуби, и живите животни на котило при раждане. При небременни плъхове, при които са прилагани дози 135 mg/kg/дневно за 7 дни, системната експозиция (площта под кривата – AUC) към лосартан и активния му метаболит е била приблизително 66 и 26 пъти по-голяма от експозицията, която се постига при мъже при максималната препоръчителна дневна доза (100 mg).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Нишесте, прежелатинизирано

Натриев нишестен гликолат

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Магнезиев стеарат

Външен слой на таблетката:



Хидроксипропилцелулоза
Титанов диоксид

6.2. Несъвместимости

Не са докладвани.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Хипертоник 50 mg филмирани таблетки се предлага на пазара в блистери (Alu/PVC) по 10 филмирани таблетки, картонена кутия 3 x 10.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД
гр. София 1172, “Г. М. Димитров” № 1, България
тел: +359 2 962 54 54
факс: +359 2 9603 703
e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-1218/07.12.2007 г.

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

07.12.2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Ноември, 2014

