

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>20070122</u>
Разрешение № <u>12353</u> / <u>07.03.2011</u>
Одобрение №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ
Лозартан-Чайкафарма 50 mg филмирани таблетки
Losartan-Tchaikapharma 50 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка Лозартан-Чайкафарма съдържа съответно 50 mg лозартан (под формата на калиева сол).
За пълния списък на помощните вещества виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Лозартан-Чайкафарма 50 mg филмирани таблетки
Бели, овални, двойно изпъкнали, филмирани таблетки с делителна черта от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

- лечение на есенциална хипертония.

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 ACE инхибитори не се счита за подходящо поради несъвместимост, *особено кашлица*, или противопоказание. Пациенти със сърдечна недостатъчност, които са стабилизирани с ACE инхибитор, не трябва да преминават към лозартан. Пациентите трябва да имат левокамерна фракция на изтласкване ≤ 40 % и хронично стабилни и с установена терапия на хронична сърдечна недостатъчност.

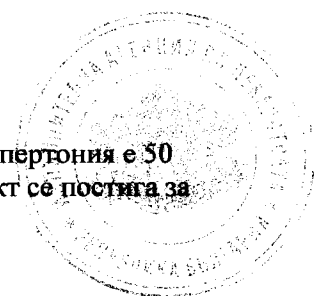
4.2. Дозировка и начин на приложение

Лозартан-Чайкафарма може да се приема преди или след хранене.

Допуска се употребата и на други антихипертензивни средства в комбинация с Лозартан-Чайкафарма .

Хипертония

Обичайната начална и поддържаща доза на Лозартан-Чайкафарма 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.

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 (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предпазни мерки).

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 (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предпазни мерки).

При пациенти с левокамерна хипертрофия

Обичайната начална доза е 50 mg Лозартан-Чайкафарма, един път дневно. При необходимост дозата може да се увеличи на 100 mg един път на ден или Лозартан-Чайкафарма 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, Лозартан-Чайкафарма 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 глитазонов производни, глюкозидазни инхибитори.

Хипертония в при педиатрични пациенти

Данните относно ефективността и безопасността на лозартан при деца и подрастващи на възраст 6-16 години при лечение на хипертония (вж. точка 5.1: Фармакодинамични свойства) са ограничени. Съществуващите фармакокинетични данни при деца с хипертония на възраст над един месец (вж. точка 5.2 : Фармакокинетични свойства) са ограничени.

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 до 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.

Лозартан 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 точка 4.4).

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

4.3. Противопоказания

Лозартан-Чайкафарма е противопоказан:

- при пациенти, които са свръхчувствителни към Лозартан или към някое от помощните вещества;
- при бременност (втори и трети триместър на бременността) (виж т. 4.6);
- по време на кърмене (виж т. 4.6).
- тежко чернодробно увреждане



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 Cozaar, 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 Лозартан в сравнение с плацебо групата; обаче малко пациенти са прекъснали лечението поради хиперкалиемия (виж т. 4.8).

Нарушения в чернодробната функция

Базирайки се на фармакокинетичните данни, които показват значително увеличени плазмени концентрации на Лозартан при пациенти с цироза, при пациенти с анамнеза за чернодробни увреждания трябва да се изписват по-ниски дози. Няма опит от лечение с лозартан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Поради това лозартан не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане (виж точка 4.2 и точка 5.2). Лозартан 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. Лозартан следва да се използва с повишено внимание при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен бъбрек.

Използване при педиатрични пациенти с увредена бъбречна функция

Лозартан не се препоръчва при деца със скорост на гломерулна филтрация < 30ml/min /1,73 m², тъй като няма налични данни (вж. точка 4,2).

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

Има данни, че едновременното приложение на лозартан 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 Лозартан 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 мозъчносъдова 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 лозартан 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 лозартан трябва да се използва внимателно при тези групи пациенти. Комбинацията от лозартан 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 лозартан не трябва да се започва по време на бременност. Освен в случаите, когато непрекъснато то лечение с лозартан се счита за крайно необходимо, планиращи бременност пациентки трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност за използване при бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с лозартан трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Други предупреждения и предпазни мерки

Както се наблюдава при инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, лозартан 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, Кетоназол, 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 Лозартан 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.

4.6. Бременност и кърмене

Употреба по време на бременност

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

Доказано е, че Лозартан калий има неблагоприятни последици в зародиши и новородени плъхове. Тези ефекти включват намалено телесно тегло, смъртност и/или бъбречна токсичност. Също така е доказано, че в млякото на плъхове е налице значително количество на Лозартан 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 Лозартан-Чайкафарма при бременни жени, проучвания при животни с Лозартан 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 Лозартан-Чайкафарма през второто или третото тримесечие на бременността.

Известно е, че лечението с лозартан 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').

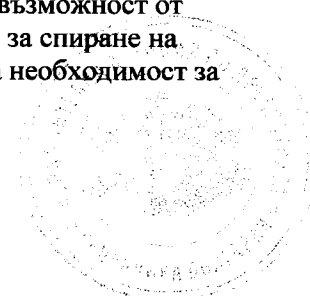
Ако през втория триместър на бременността се проведе лечение с лозартан, се препоръчва ехографски контрол на бъбречната функция и черепа.

Новородени, чиито майки са се лекували с лозартан, 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 Лозартан не трябва да се прилага по време на бременност. Ако е диагностицирана бременност, приложението на Лозартан трябва да бъде преустановено, колкото е възможно по-скоро.

Кърмене

Няма данни за екскрецията на Лозартан в майчиното мляко. Доказано е, че Лозартан и активният му метаболит се екскретират с млякото на лабораторни плъхове. 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.



4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни, които да предполагат, че Лозартан-Чайкафарма се отразява върху способността за шофиране и/или работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Като цяло, лечението с Лозартан-Чайкафарма 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 Лозартан, 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 $\geq 1\%$ от пациентите, третирани с Лозартан-Чайкафарма. 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 Лозартан-Чайкафарма, включващи пациенти с есенциална хипертония, са докладвани следните нежелани лекарствени реакции, които са наблюдавани от пациентите, независимо от връзката с лекарствения продукт:

	Лозартан-Чайкафарма (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 Лозартан-Чайкафарма 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 Лозартан 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 Лозартан или на нежеланата реакция на Атенолол.

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$):

В контролирано клинично проучване с пациенти с тип 2 с протеинурия Лозартан-Чайкафарма е бил добре поносим.

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

Сърдечни нарушения: хитотония

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 Лозартан; някои от тези пациенти са преживявали преди това ангиоедем с други лекарства, включително ACE инхибитори. Васкулит, включващ пурпурата на Henoch-Schoenlein е рядко докладван.

Стомашно-чревни нарушения: Хепатит (докладван рядко)I, 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 Лозартан. 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 Лозартан 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.

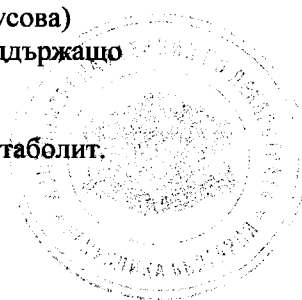
4.9. Предозиране

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 Лозартан или на неговия активен метаболит.

* Изчислена на база 50 kg телесно тегло.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ангиотензин II рецепторен антагонист.
АТС код: C09CA01.

Лозартан 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 Лозартан и неговия физиологично активен метаболит – карбоксилова киселина (Е-3174) блокират всички физиологични ефекти на ангиотензин II, независимо от източника или пътя на синтеза.

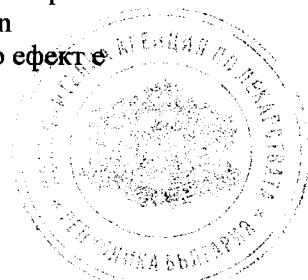
По време на прилагането на Лозартан, отстраняването на отрицателната обратна връзка на ангиотензин II върху секрецията на ренин води до увеличаване на действието на плазмения ренин. Това от своя страна предизвиква повишение в плазмените нива на ангиотензин II. Независимо от тези промени, антихипертензивната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

Лозартан се свързва селективно с AT₁ рецепторите и не повлиява други хормонални рецептори или йонни канали, участващи в кардиоваскуларната регулация. Освен това, установено е, че Лозартан 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 Лозартан. Това са потенцирането на брадикинин-медираните ефекти, отокът (1,7 % при употребата на Лозартан спрямо 1,9 % при плацебо-групата) или мускулната слабост (3,8 % при Лозартан спрямо 3,9 % плацебо).

Доказано е, че благодарение на специфичния си механизъм на действие, Лозартан 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.

В проучвания, проведени специално с цел установяване честотата на кашлица при пациенти, лекувани с Лозартан, в сравнение с пациенти, лекувани с АСЕ – инхибитори, случаите на кашлица при пациенти, приемащи Лозартан 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 Лозартан 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 Лозартан potassium значително намалява протеинурията, частичната екскреция на албумин и IgG. Лозартан поддържа скоростта на гломерулната филтрация и редуцира фракцията на филтрацията. Като цяло, Losartan причинява намаляване в серумната пикочна киселина (обикновено < 0,4 mg/dL), чийто ефект е траен при продължителна терапия.



Установено е, че Лозартан няма ефект върху автономните рефлексни и няма съществен ефект върху плазмените нива на норадреналина.

Дози от 25 mg и 50 mg Лозартан, 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.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение Лозартан се абсорбира добре и се метаболизира като при първо преминаване през черния дроб образува карбоксилна киселина, която представлява и активната форма. Системната бионаличността на Лозартан е приблизително 33 %, като средната пикова концентрация на Лозартан 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 Лозартан в случаите, когато е приеман със стандартно количество храна.

Разпределение

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

Метаболизъм

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

Елиминиране

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

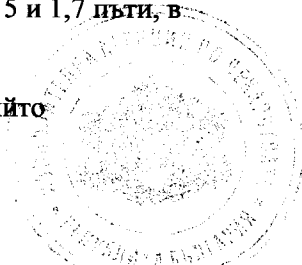
След перорално приложение, плазмените концентрации на Лозартан и неговия активен метаболит намаляват полиекспоненциално като крайният елиминационен полуживот е съответно около 2 часа за Лозартан и съответно 6-9 часа за активния му метаболит. Не съществуват данни за кумулация на Лозартан или на активния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

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

Специфични популационни групи

Установено е, че при пациенти с лека до умерена алкохолна цироза на черния дроб, плазмените концентрации на Лозартан 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 Лозартан 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 Лозартан не се е повлияла значително при пациенти с бъбречна недостатъчност или на хемодиализа. Получените резултати показват, че нито Лозартан, нито активният му метаболит могат да се отстранят посредством хемодиализа.

Деца и подрастващи

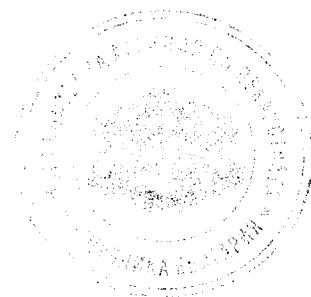
Проучвания върху фармакокинетиката на Лозартан са проведени при деца с хипертония на възраст от 1 месец до 16 години, приемащи еднократно приблизително от 0,54 до 0,77 mg/kg телесно тегло Лозартан (средна доза). Получените резултати потвърждават образуването на активния метаболит на Лозартан при всички изследвани възрастови групи. Установено е също, че фармакокинетиката на Лозартан 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 Лозартан 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 Лозартан 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.

Лозартан 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 Лозартан 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 Лозартан 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. Данни за опаковката

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

6.6. Специални указания за употреба

Няма

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ 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

Лозартан-Чайкафарма 50 mg филмирани таблетки No II-1218/07.12.2007 г.

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

07.12.2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Декември, 2010 г.

