

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лосартан калий Ауробиндо 50 mg филмирани таблетки
Losartan potassium Aurobindo 50 mg film-coated tablets

| | |
|--|-------------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА | |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 | |
| Към Рег. № | 2015/0027 |
| Разрешение № | 34667, 15-09-2016 |
| Особление № | |

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка Лосартан калий Ауробиндо 50 mg филмирана таблетка съдържа 50 mg лосартан калий, еквивалентно на 45,80 mg на лосартан.

Помощно вещество с известно действие:

Всяка Лосартан калий Ауробиндо 50 mg филмирана таблетка съдържа 40 mg лактоза монохидрат

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетка

Бели до почти бели, продълговати, двойно изпъкнали филмирани таблетки с отпечатано "E" от едната страна и „4" и „6", разделени с делителна черта от другата страна. Таблетката може да бъде разделена на равни дози. Размерът е 10,3 mm x 5,4 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на есенциална хипертония при възрастни и при деца и юноши 6-18 години на възраст.
- 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 стабилизирали с ACE инхибитор, не трябва да преминават към лосартан. Пациентите трябва да имат левокамерна фракция на изтласкване $\leq 40\%$ и трябва да бъдат стабилизирали с лечението на хроничната сърдечна недостатъчност.
- Намаление на риска от инсулт при пациенти с хипертония с левокамерна хипертрофия документирана с ЕКГ (вж. точка 5.1 Проучване LIFE, риса).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Хипертония

Обичайната начална и поддържаща доза при повечето пациенти е 50 mg едневно.

Максималният антихипертензивен ефект се постига 3-6 седмици след започване на



лечението. При някои пациенти може да има допълнително благоприятен ефект от повишаване на дозата до 100 mg един път дневно (сутрин). Лосартан може да се прилага с други антихипертензивни средства, особено с диуретици (напр. хидрохлоротиазид). (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Хипертензивни пациенти с диабет тип II с протеинурия $\geq 0,5$ g/ден

Обичайната начална доза е 50 mg един път дневно. Дозата може да се повиши до 100 mg един път дневно според повлияването на кръвното налягане след първия месец от започването на лечението. Лосартан може да се прилага с други антихипертензивни средства (напр. диуретици, блокери на калциевите канали, алфа- или бета-блокери и средства с централно действие) както и с инсулин и други често използвани хипогликемични средства (напр. Сулфонилурейни препарати, глитазони и гликозидазни инхибитори). (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Сърдечна недостатъчност

Обичайната доза лосартан при пациенти със сърдечна недостатъчност е 12,5 mg един път дневно. Дозата по принцип трябва да се титрира през интервали от една седмица (т.е. 12,5 mg дневно, 25 mg дневно, 50 mg дневно, 100 mg дневно до максимална доза от 150 mg път дневно) като понасят от пациенти.

Намаление на риска от инсулт при хипертензивни пациенти с левокамерна хипертрофия документирана с ЕКГ

Обичайната начална доза е 50 mg лосартан един път дневно. Според повлияването на кръвното налягане би следвало да се добави ниска доза хидрохлоротиазид и/или дозата лосартан да се увеличи на 100 mg един път дневно.

Специални популации

Използване при пациенти с понижен вътресъдов обем:

При пациенти с понижен вътресъдов обем (напр. лекувани с високи дози диуретици), трябва да се прецени начална доза от 25 mg един път дневно (вж. точка 4.4).

Използване при пациенти с бъбречно увреждане и пациенти на хемодиализа:

Не се налага корекция на началната доза при пациенти с бъбречно увреждане и пациенти на хемодиализа.

Използване при пациенти с чернодробно увреждане:

При пациенти с анамнеза за чернодробно увреждане би следвало да се прецени приложението на по-ниска доза. Няма лечебен опит с пациенти с тежко чернодробно увреждане. Поради това лосартан е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.4).

Педиатрични пациенти

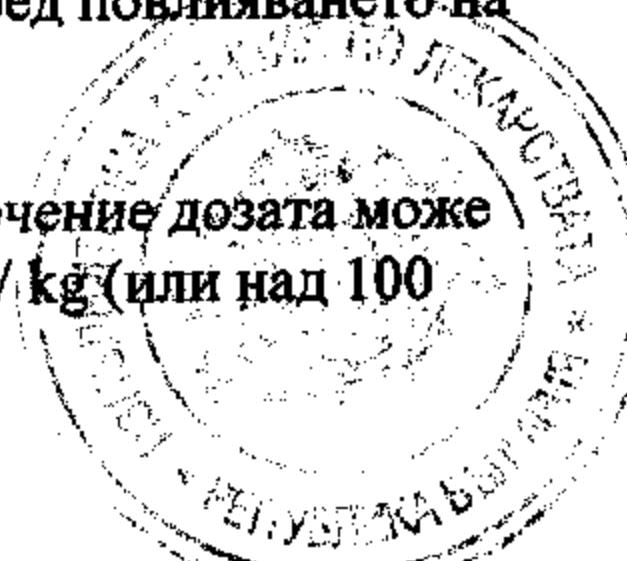
От 6 месеца до по-малко от 6 години

Данните относно ефективността и безопасността на лосартан при деца възраст 6 месеца до по-малко от 6 години при лечение на хипертония са ограничени. Наличните до момента данни са описани в точки 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат направени.

От 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 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.



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 $< 30 \text{ ml/min} / 1,73 \text{ m}^2$, тъй като няма налични данни (вж. също точка 4.4).

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

Използване в старческа възраст

Макар че следва да се прецени започване на лечението при пациенти на възраст над 75 години с доза от 25 mg, обикновено в старческа възраст не се налага корекция на дозата.

Начин на приложение

Лосартан таблетки трябва да се приема с чаша вода.

Лосартан калий Ауробиндо може да се прилага със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества (вж. точка 4.4 и 6.1).

2-ри и 3-ти триместър на бременността (вж. точка 4.4 и 4.6).

Тежко чернодробно увреждане

Едновременната употреба на Лосартан калий Ауробиндо с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свръхчувствителност

Антиоедем. Пациенти с анамнеза за ангиоедем (подуване на лицето, устните, гърлото и/или езика) трябва да бъдат непрекъснато наблюдавани (вж. точка 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 лосартан, или да се използва по-ниска начална доза (вж. точка 4.2). Това се отнася и за деца на възраст от 6 до 18 години.

Електролитен дисбаланс

Електролитните дисбаланси са чести при пациенти с бъбречно увреждане, с или без диабет, и трябва да бъдат коригирани. В клинично проучване с пациенти с диабет тип 2 с нефропатия, честотата на хиперкалиемията е по-висока в групата лекувана с лосартан в сравнение с групата на плацебо (вж. точка 4.8, 'Хипертония и диабет тип 2 с бъбречно заболяване - Проучвания' и 'Постмаркетингов опит - Проучвания'. Поради това стойностите на плазмените концентрации на калий и креатининовия клирънс трябва да бъдат непрекъснато наблюдавани, особено при пациенти със сърдечна недостатъчност и креатининов клирънс $30-50 \text{ ml/min}$.

Едновременното приложение на калий-съхраняващи диуретици, хранителни добавки с калий и калий-съдържащи заместители на солта заедно с лосартан не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Увреждане на чернодробната функция

Според фармакокинетичните данни, които показват значимо повишение на плазмените концентрации на лосартан при пациенти с цироза, при пациенти с анамнеза за чернодробно

увреждане следва да се прецени прилагането на по-ниска доза. 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 (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2). Лосартан не се препоръчва и при деца с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Увреждане 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 бъбреk се съобщава за повишение на кръвната urea и serumния 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 бъбреk.

Използване при педиатрични пациенти с увредена бъбречна функция

Лосартан не се препоръчва при деца със скорост на гломерулна филтрация $< 30 \text{ ml/min} / 1,73 \text{ m}^2$, 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 (повищена температура, дехидратация), които биха могли да увредят бъбречната функция.

Има данни, че едновременното приложение на лосартан и ACE-инхибитори уврежда бъбречната функция. Поради това едновременното приложение не се препоръчва (вж. точка 4.5).

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 система. Поради това използването на таблетки лосартан не се препоръчва.

Коронарно сърдечно заболяване и цереброваскуларна болест

Както при всеки антихипертензивен продукт, прекомерното понижение 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-блокер 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.

Помощно вещество

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. 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 преминат 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-конвертирация 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.

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

Има данни, че едновременната употреба на ACE 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 ACE 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.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Други антихипертензивни средства могат да повишат хипотензивното действие на лосартан. Други вещества предизвикващи хипотония като трициклични антидепресанти, антидепресанти, баклофен, амифостин: едновременното използване с тези медикаменти, които понижават кръвното налягане, като основно или нежелано действие, може да повиши риска от хипотония.

Лосартан се метаболизира предимно от цитохром P450 (CYP) 2C9 до активен карбокси-киселинен метаболит. В клинично изпитване е установено, че флуконазол (инхибитор на CYP2C9) намалява експозицията на активния метаболит с приблизително 50%. Установено е, че едновременното лечение с лосартан и рифампицин (индуктор на ензими на метаболизма) дава 40% понижение на плазмената концентрация на активния метаболит. Клиничното значение на този ефект не е известно. Не се установява разлика в ефекта при едновременно лечение с флувастиatin (слаб инхибитор на CYP2C9).

Както при други медикаменти, които блокират ангиотензин II или неговите ефекти, съпровождащото приложение на други медикаменти, които задържат калий (например калий-съхраняващи диуретици: амиодарон, триамтерен, спиронолактон) или могат да повишат нивата на калий (напр. хепарин), хранителни добавки с калий или калий-съдържащи заместители на солта, може да доведе до повишаване на керумния калий. Съпровождащо лечение не се

препоръчва.

Има съобщения за обратимо повишение на серумните концентрации на литий при едновременно приложение на литий и ACE инхибитори. Съобщава се и за много редки случаи с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Едновременното приложение на литий и лосартан би следвало да се предприема внимателно. Ако тази комбинация е крайно необходима, при едновременно приложение се препоръчва наблюдение на серумните нива на литий.

Когато ангиотензин II антагонисти се прилага едновременно с НСПВС (т.е. селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози и неселективни НСПВС), може да се настъпи отслабване на антихипертензивния ефект. Едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти или диуретици и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможност от остра бъбречна недостатъчност, и повишиване на серумния калий, особено при пациенти с незадоволителна преди това бъбречна функция. Комбинацията следва да се прилага внимателно, особено в старческа възраст. Пациентите следва да бъдат адекватно оводнявани и трябва да се обсъди наблюдение на бъбречната функция след започване на едновременно лечение, както и периодично след това.

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).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

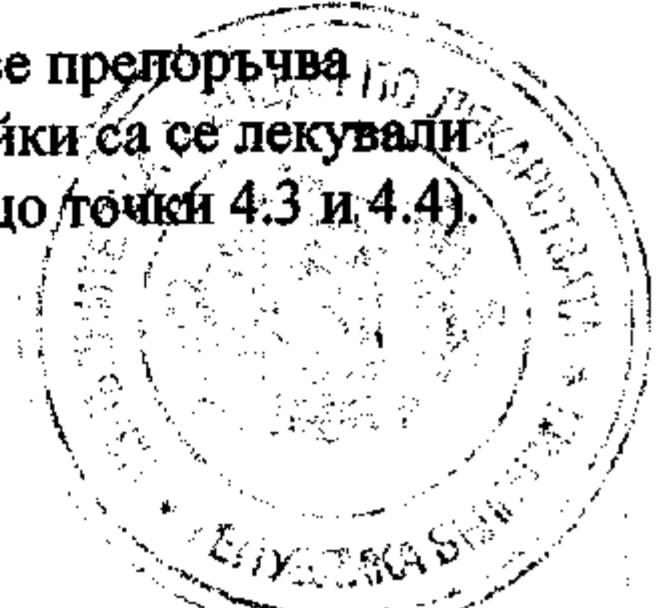
Използването на лосартан не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Използването на лосартан е противопоказано през 2-ри и 3-ти триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните доказателства за риск от тератогенност след лечение с ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни; малко увеличение на риска, обаче, не може да се изключи. Макар че няма контролирани епидемиологични данни за риска при ангиотензин II рецепторни инхибитори (AIIRA), подобни рискове биха могли да съществуват при този клас медикаменти. Освен в случаите, когато непрекъснато то лечение с ARB се счита за крайно необходимо, праниращи бременност пациентки трябва да преминат 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.

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).

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).

Кърмене



Не се препоръчва използването на лосартан калий по време на кърмене поради липса на информация. За предпочтение е алтернативно лечение с доказано по-добър профил на безопасност по време на кърмене, особено при новородени или недоносени бебета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. 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 замайване и сънливост, особено при започване на лечението или при повишаване на дозата.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Лосартан е оценяван в клинични изпитвания както следва:

- в контролирано клинично изпитване със повече от 3000 възрастни пациенти на възраст от 18 години и повече при есенциална хипертония
- в контролирано клинично изпитване със 177 хипертензивни педиатрични пациенти 6-16 години на възраст.
- в контролирано клинично изпитване с повече от 9000 хипертензивни пациенти, 55-88 години на възраст с левокамерна хипертрофия (вж. Проучване LIFE, точка 5.1)
- в контролирано клинично изпитване с повече от 7 700 възрастни пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (вж. проучване ELITE I, ELITE II и проучване HEAAL точка 5.1)
- в контролирано клинично изпитване с повече от 1,500 с диабет тип 2 пациенти 31 години и повече с протеинурия (вж. Проучване RENAAL точка 5.1)

В тези клинични изпитвания най-честата нежелана реакция е замайване.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции се определя с използване на следните условия: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100, < 1/10$); нечести ($\geq 1/1,000, < 1/100$); редки ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$); много редки ($< 1/10,000$), с неизвестна честота (не може да се определи по наличните данни).

Таблица. 1 Честотата на нежеланите лекарствени реакции установени от с плацебо клинични проучвания контролиране и постмаркетинговия опит

| Нежеланата реакция | Честота на нежеланата реакция според индикация | | | | Другите |
|---|--|--|----------------------------------|---|----------------------|
| | Хипертония | Хипертензивни пациенти с левокамерна хипертрофия | Хронична сърдечна недостатъчност | Хипертония и диабет тип 2 с бъбречно заболяване | |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | | | | |
| анемия | | | Чести | | с неизвестна честота |
| тромбоцитопения | | | | | с неизвестна честота |
| Нарушения на имунната система | | | | | |
| свръхчувствителност реакции, анафилактична | | | | | редки |

| | | | | | |
|--|---------|-------|---------|-------|-------------------------|
| реакции, ангиоедем *, и васкулит ** | | | | | |
| Психични нарушения | | | | | |
| Депресията | | | | | с неизвестна честота |
| Нарушения на нервната система | | | | | |
| замайване | чести | чести | чести | чести | |
| сънливост | нечести | | | | |
| главоболие | нечести | | нечести | | |
| нарушения на съня | нечести | | | | |
| парестезия | | | редки | | |
| мигрена | | | | | с неизвестна честота |
| дисгеузия | | | | | с неизвестна честота |
| Нарушения на ухото и лабиринта | | | | | |
| вертиго | чести | чести | | | |
| шум в ушите | | | | | с неизвестна честота |
| Сърдечни нарушения | | | | | |
| палпитации | нечести | | | | |
| стенокардия | нечести | | | | |
| синкоп | | | редки | | |
| предсърдно мъждене | | | редки | | |
| цереброваскуларен инцидент | | | редки | | |
| Съдови нарушения | | | | | |
| (ортостатична) хипотония, включително ортостатична хипотония | нечести | | чести | чести | |
| Респираторни, гръден и медиастинални нарушения | | | | | |
| задух | | | нечести | | |
| кашлица | | | нечести | | с неизвестна честота |
| Стомашно-чревни нарушения: | | | | | |
| коремна болка | нечести | | | | |
| упорит запек | нечести | | | | |
| диария | | | нечести | | с неизвестна честота |
| гадене | | | нечести | | |
| повръщане | | | нечести | | |
| Хепатобилиарни нарушения | | | | | |
| панкреатит | | | | | с неизвестна честота |
| хепатит | | | | | редки |
| аномалии в чернодробните функции | | | | | с неизвестна честота |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | | | | | |
| уртикария | | | нечести | | с неизвестна честота |



| | | | | | |
|--|---------|-------|----------------------|--------------------|----------------------|
| сърбеж | | | нечести | | с неизвестна честота |
| обрив | нечести | | нечести | | с неизвестна честота |
| фоточувствителност | | | | | с неизвестна честота |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | | | | | |
| миалгия | | | | | с неизвестна честота |
| артралгия | | | | | с неизвестна честота |
| рабдомиолиза | | | | | с неизвестна честота |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | | | | |
| бъбречна дисфункция | | | чести | | |
| бъбречна недостатъчност | | | чести | | |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | | | | | |
| еректилна дисфункция / импотентност | | | | | с неизвестна честота |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | | | | | |
| астения | нечести | чести | нечести | чести | |
| умора | нечести | чести | нечести | чести | |
| оток | нечести | | | | |
| неразположение | | | | | с неизвестна честота |
| Изследвания | | | | | |
| хиперкалиемия | чести | | нечести [†] | чести [‡] | |
| повишаване на аланин аминотрансфераза (ALT) [§] | редки | | | | |
| повишаване в серумните нива на урея, креатинин и калий | | | чести | | |
| хипонатриемия | | | | | с неизвестна честота |
| хипергликемия | | | | чести | |

* Включително оток на ларингса, глотиса, на лицето, устните, фаринкса и/или езика (причиняващи запушване на дихателните пътища); при някои от тези пациенти ангиоедемът е наблюдаван в миналото във връзка с прилагането на други медикаменти, включително ACE инхибитори

** Включително пурпурата на Henoch-Schönlein

II Особено при пациенти с намален интраваскуларен напр. при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или при лечение с високи дози диуретици,

† Чести при пациенти, които са получавали 150 mg лосартан вместо 50 mg.

‡ В клинично изпитване, проведено с пациенти с диабет тип 2 с нефропатия, 9,9 % от пациентите, лекувани с таблетки лосартан получават хиперкалиемия $> 5,5 \text{ mmol/l}$, както и 3,4 % от пациентите, третирани с плацебо

§ Като обикновено при прекратяване на лечението отклонението се нормализира

При пациенти получавали лосартан следните нежелани реакции се срещат по-често отколкото при получавалите плацебо (с неизвестна честота): болка в гърба, инфекции на пикочните пътища, грипоподобни симптоми.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Вследствие от потискането на системата ренин-ангиотензин-алдостерон при рискови пациенти се наблюдават промени в бъбрената функция, включително бъбречна недостатъчност; тези промени в бъбрената функция могат да бъдат обратими при прекратяване на лечението (вж. точка 4.4)

Педиатричната популация

Профилът на нежеланите реакции при педиатрични пациенти е близък до наблюдавания при възрастни пациенти. Информацията от педиатричната популация е ограничена.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми на интоксикация

До момента няма опит с предозиране при хора. Най-вероятните симптоми са хипотония и тахикардия. Брадикардия може да се появи при парасимпатикова (вагална) стимулация.

Лечение на интоксикацията

Ако се появи симптоматична хипотония трябва да се приложи поддържащо лечение.

Мерките зависят от времето до приемане на медикамента и вида и тежестта на симптомите. Приоритет следва да се даде на стабилизиране на кръвообращението. След перорален прием е показано приложението на достатъчна доза активен въглен. След трябва да се осъществи непрекъснато наблюдение на жизнените показатели. При необходимост жизнените показатели следва да се коригират.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II рецепторни антагонисти, АТС код: C09CA01



5.1 Фармакодинамични свойства

Лосартан е синтетичен перорален ангиотензин-II рецепторен (тип AT1) антагонист. Ангиотензин II, който е мощен вазоконстриктор, е основният активен хормон на системата ренин/ангиотензин и важен фактор в патофизиологията на хипертонията. Ангиотензин II се свързва с AT₁ рецептора, намиращ се в редица тъкани (напр. гладката мускулатура на съдовете, надбъбреците, бъбреците и сърцето), и предизвиква няколко важни биологични действия, включително вазоконстрикция и освобождаване на алдостерон. Ангиотензин II стимулира и пролиферацията на гладкомускулните клетки.

Лосартан селективно блокира AT₁ рецептора. *In vitro* и *in vivo* лосартан и неговият фармакологично активен карбоксилкселинен метаболит E-3174 блокират всички физиологично значими действия на ангиотензин II, независимо от източника или пътя на неговата синтеза.

Лосартан няма агонистичен ефект, нито пък блокира други хормонални рецептори или ионни канали, важни за сърдечносъдовата регулация. Освен това лосартан не потиска ACE (киназа II) – ензимът, който разгражда брадикинина. Следователно няма усилване на нежеланите брадикинин-медиирани ефекти.

При приложението на лосартан премахването на отрицателната обратна връзка на ангиотензин II по отношение на рениновата секреция води до повишаване на активността на плазмения ренин (PRA). Повишаването на PRA води до повишаване на ангиотензин II в плазмата. Независимо от тези повишения антихипертензивната активност и потискането на концентрациите на плазмения алдостерон се заддържат, което е показателно за ефективно блокиране на ангиотензин II рецептора. След прекратяване на приложението на лосартан PRA и ангиотензин II спадат за три дни до изходни стойности.

Както лосартан, така и неговият основен активен метаболит са с по-висок афинитет към AT₁-рецептора, отколкото към AT₂-рецептора. Активният метаболит е 1 до 40 пъти по-активен от лосартан при тегловно уравновесено съотношение.

Проучвания върху хипертония

В контролирани клинични проучвания, прилагането един път дневно на лосартан при пациенти с лека до умерена есенциална хипертония причинява статистически значими понижения в систолното и диастолното кръвно налягане. Стойностите на кръвното налягане, измерени 24 часа след дозата и отнесени към измерените 5-6 часа след дозата, показват понижение на кръвното налягане за период от 24 часа, при запазване на естествения деновощен ритъм. Намалението на кръвното налягане в края на интервала на дозиране е 70-80 % от ефекта, наблюдаван 5-6 часа след дозата.

Прекратяването на приложението на лосартан при хипертензивни пациенти не води до рязко повишаване на кръвното налягане (ребаунд ефект). Независимо от изразеното понижение на кръвното налягане лосартан няма клиничнозначими ефекти върху сърдечната честота.

Лосартан е еднакво ефикасен при мъже и жени, при по-млади (на възраст под 65 години) и по-възрастни пациенти с хипертония.

Проучване LIFE

Проучването Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension [LIFE] е рандомизирано, тройно-сляпо, активно контролирано проучване с 9 193 хипертензивни пациенти на възраст от 55 до 80 години с документирана с ЕКГ левокамерна хипертрофия. Пациентите са рандомизирани за прием ежедневно на лосартан 50 mg или един път дневно на атенолол 50 mg. Ако не се постигне целевата стойност на кръвното налягане (< 140/90 mmHg), се добавя първо хидрохлоротиазид (12,5 mg) и, ако е необходимо, дозата на лосартан или

атенолол се увеличава до 100 mg един път дневно. Други антихипертензивни средства, с изключение на ACE-инхибитори, ангиотензин II антагонисти или бета-блокери, се добавят при необходимост за достигане на целевите стойности на кръвното налягане.

Средната продължителност на проследяването е 4,8 години.

Първичната крайна точка е съставна и включва сърдечносъдовата заболяемост и смъртност, измерени по намалението на комбинираната честота на сърдечносъдова смърт, инсулт и инфаркт на миокарда. При двете групи кръвното налягане се понижава значително до близки нива. Лечението с лосартан води до 13,0% понижение на риска ($p = 0,021$, 95% интервал на доверителност 0,77-0,98) в сравнение с атенолол при пациенти, достигащи първичната съставна крайна точка. Това допринася основно за намаление на честотата на инсулта. Лечението с лосартан намалява риска от инсулт с 25 % в сравнение с атенолол ($p = 0,001$ 95 % интервал на доверителност 0,63-0,89). Честотите на сърдечносъдово обусловена смърт и инфаркт на миокарда не се различават значително между провеждалите лечение групи.

Раса

В проучването LIFE пациентите от черната раса, лекувани с лосартан, са с по-висок риск от достигане на първичната комбинирана крайна точка, т.е. кардиоваскуларно събитие (напр. сърдечен инфаркт, сърдечносъдова смърт) и особено инсулт, отколкото пациентите от черната раса, лекувани с атенолол. Поради това резултатите, наблюдавани при лосартан в сравнение с атенолол в проучването LIFE по отношение на сърдечносъдовата заболяемост/смъртност, не са приложими за пациенти от черната раса с хипертония и левокамерна хипертрофия.

Проучване RENAAL

Проучването Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan (RENAAL) е контролирано клинично проучване, проведено в целия свят с 1 513 пациенти с диабет тип 2 с протеинурия, със или без хипертония. С лосартан са лекувани 751 пациенти. Целта на проучването е да се покаже нефропротективния ефект на лосартан калий по отношение на понижаването на кръвното налягане.

Пациенти с протеинурия и серумен креатинин 1,3-3,0 mg/dl рандомизирано получават лосартан 50 mg един път дневно, при нужда титриран, до постигане на отговор по отношение на кръвното налягане, или плацебо на фона на конвенционална антихипертензивна терапия без ACE-инхибитори и ангиотензин II антагонисти.

Изследователите получават инструкции да титрират проучваното лечение до 100 mg дневно при необходимост; 72 % от пациентите вземат 100 mg дневна доза през по-голямата част от времето. Други антихипертензивни продукти (диуретици, калциеви антагонисти, алфа- и бета-рецепторни блокери, а също и централно действащи антихипертензивни средства) са позволени като допълнително лечение и при двете групи в зависимост от нуждите. Пациентите са проследени до 4,6 години (3,4 години средно).

Първичната основна крайна точка на проучването е съставна крайна точка с удвояване на серумния креатинин при бъбречна недостатъчност в крайна фаза (необходимост от диализа или трансплантиация) или смърт.

Резултатите показват, че лечението с Лосартан (327 събития) в сравнение с плацебо (359 събития) води до а 16,1 % понижение на риска ($p = 0,022$) в броя на пациентите, достигащи първичната съставна крайна точка. По отношение на следните отделни и комбинирани компоненти на първичната крайна точка резултатите показват значително намаление на риска в групата, лекувана с лосартан: 25,3 % понижение на риска за удвояване на стойностите на серумния креатинин ($p = 0,006$); 28,6 % понижение на риска от бъбречна недостатъчност в крайна фаза ($p = 0,002$); 19,9 % понижение на риска за бъбречна недостатъчност в крайна фаза или смърт ($p = 0,009$); 21,0 % понижение на риска за удвояване на стойностите на серумния

креатинин или бъбречна недостатъчност в крайна фаза ($p = 0,01$). Честотата на свързания с всяка промяна морталитет не показва значителни разлики между двете провеждали лечение групи.

При това проучване лосартан се понася като цяло добре, което се вижда от честотата на преустановяване на лечението поради нежелани реакции, която е сравнима с групата на плацебо.

Проучването HEAAL

Проучването HEAAL (The Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) е контролирано клинично проучване проведено в целия свят при 3 834 пациенти със сърдечна недостатъчност (NYHA Class II-N) на възраст от 8 до 98 години които проявяват непоносимост към лечение с ACE-инхибитор. Пациентите са рандомизирани да получават лосартан 50 mg веднъж дневно или лосартан 150 mg с допълнително стандартно лечение, изключващо ACE-инхибитор.

Пациенти са проследявани в продължение на повече от 4 годи (средно 4,7 години).

Първичната крайна точка на проучването е комбинирана крайна точка от обща смъртност или хоспитализация поради сърдечна недостатъчност.

Резултатите показват, че лечението с лосартан 150 mg (828 събития) в сравнение с лосартан 50 mg (889 събития) води до 10,1% понижаване на риска ($p=0,027$ 95% доверителен интервал 0,82-0,99) в броя на пациентите реачинг. Първичната комбинирана крайна точка. Това се дължи главно на намаления брой случаи на хоспитализация поради сърдечна недостатъчност.

Леченето с лосартан 150 mg води до понижаване на риска от хоспитализация за сърдечна недостатъчност като 13,5% в сравнение с лосартан 50 mg ($p=0,025$ 95% доверителен интервал 0,76-0,98). Честотата на общата смъртност не се различава значително между провеждалите лечение групи. Бъбречно нарушение, хипотония и хиперкалиемия се наблюдават по-често в групата, приемаща 150 mg отколкото в групата приемаща 50 mg, но тези нежелани събития не са довел до значително повишаване броя на прекратилите лечението в групата, приемаща 150 mg.

Проучване ELITE I и ELITE II

В проучването ELITE, проведено за период от 48 седмици при 722 пациенти със сърдечна недостатъчност (NYHA клас II-IV), не се наблюдава разлика между пациенти, лекувани с лосартан, и лекуваните с каптоприл по отношение на първичната крайна точка за промяна в дългосрочен план на бъбречната функция. Наблюдението при проучване ELITE I, че в сравнение с каптоприл лосартан намалява смъртния рисък, не се потвърждава от следващото проучване ELITE II, което е описано по-долу.

При проучване ELITE II лосартан 50 mg един път дневно (начална доза 12,5 mg, повищена до 25 mg и след това до 50 mg един път дневно) се сравнява с каптоприл 50 mg три пъти дневно (начална доза 12,5 mg, повищена до 25 mg и след това до 50 mg три пъти дневно). Първичната крайна точка на това проспективно проучване е свързаната с всяка промяна смъртност.

При това проучване 3 152 пациенти със сърдечна недостатъчност (NYHA клас II-IV) се проследяват почти две години (медиана: 1,5 години), за да се определи дали лосартан превъзхожда каптоприл при понижаване на свързаната с всяка промяна смъртност.

Първичната крайна точка не показва съществуване на статистически значима разлика между лосартан и каптоприл за понижаване на свързаната с всяка промяна смъртност.

И при двете проучвания, при които контролирането при пациенти със сърдечна недостатъчност е с активен продукт (не с плацебо), поносимостта към лосартан превъзхожда тази към каптоприл, измерена на базата на значително понижена честота на прекратяване на лечението поради нежелани реакции и значително по-ниска честота на появя на кашлица.

Повищена смъртност се наблюдава при ELITE II в малката подгрупа (22 % от всички пациенти със сърдечна недостатъчност), приемала в началото бета-блокери.

Педиатричната популация

Хипертония в педиатричната популация

Антихипертензивният ефект на лосартан е установен в проучване, включващо 177 хипертензивни пациенти от педиатричната популация на възраст от 6 до 16 години с телесно тегло > 20 kg и скорост на гломерулна филтрация > 30 ml/min/1,73 m². Пациентите с тегло > 20 kg до < 50 kg получават 2,5, 25 или 50 mg лосартан дневно, а пациентите с тегло > 50 kg получават 5, 50 или 100 mg лосартан дневно. В края на триседмичен период лосартан един път дневно понижава най-ниските стойности на кръвното налягане по зависим от дозата начин.

Като цяло има зависимост на отговора от дозата. Бръзката доза-отговор става особено явна при сравняване на групата на ниска доза с тази на средна доза (период I: -6,2 mmHg срещу -11,65 mmHg), но отслабва, когато се сравнява средна доза с най-високата доза (период I: -11,65 mmHg срещу -12,21 mmHg). Най-ниските проучени дози – 2,5 mg и 5 mg, съответстващи на средна дневна доза 0,07 mg/kg – като че ли нямат консистентна антихипертензивна ефикасност.

Тези резултати се потвърждават през период II на проучването, когато пациентите са рандомизирани да продължат с лосартан или плацебо след три седмици лечение. Разликата в повишаването на кръвното налягане в сравнение с плацебо е най-голяма в групата на средна доза (6,70 mm Hg средна доза срещу 5,38 mmHg висока доза). Повишаването на междуинните стойности на диастолното кръвно налягане е еднакво при пациентите на плацебо и тези на лосартан в най-ниската доза за всяка група, което отново предполага, че най-ниската доза във всяка група не притежава значим антихипертензивен ефект.

Дългосрочните ефекти на лосартан върху растежа, пубертета и общото развитие не са били предмет на оценка. Дългосрочната ефикасност на антихипертензивното лечение с лосартан в детската възраст по отношение на намаляването на сърдечносъдовата заболяемост и смъртност също не са били предмет на оценка.

При деца с хипертония (N=60) и с нормално кръвно налягане (N=246) с протеинурия, ефектът на лосартан върху протеинурията е оценен в 12-седмично плацебо- и активно-контролирано (амлодипин) клинично проучване. Протеинурията се определя като пикочните протеин/креатинин в урината ≥ 0,3. Пациентите с хипертония (на възраст от 6 до 18 години) са рандомизирани да получават лосартан (n=30) или амлодипин (n=30). На нормотензивни пациенти (на възраст от 1 до 18 години) са били рандомизирани да получават или лосартан (n = 122) или плацебо (n = 124). На нормотензивни пациенти (на възраст от 1 до 18 години) са били рандомизирани да получават или лосартан (n = 122) или плацебо (n = 124). Лосартан се прилага в дози от 0,7 mg/kg до 1.4 mg/kg (до максимална доза от 100 mg на ден). Амлодипин е прилаган в дози от 0,05 mg/kg до 0,2 mg/kg (до максимална доза от 5 mg на ден).

Като цяло, след 12 седмици на лечение, пациентите, получаващи лосартан имали статистически значимо намаление от изходното ниво в протеинурия от 36% в сравнение с 1% увеличение на плацебо / амлодипин група (p 0.001). Пациенти с хипертония, получаващи лосартан имали намаление от изходните протеинурия от -41,5% (95% CI -29,9; -51,1) спрямо + 2,4% (95% CI -22,2; 14,1) в групата на амлодипин. Спадът вsistоличното кръвно налягане и диастолното кръвно налягане е по-голямо в групата с лосартан (-5,5 / -3,8 mmHg) в сравнение с групата на амлодипин (-0,1 / + 0,8 mmHg). В нормотензивни деца се наблюдава леко понижаване на кръвното налягане при групата с лосартан (-3,7 / -3,4 mmHg) в сравнение с плацебо. Не е отбелязана значима корелация между спада на протеинурия и кръвното налягане, обаче, че е възможно, че спадът в кръвното налягане е отговорен отчасти за спада на протеинурия в групата, лекувани с лозартан.

Дългосрочните ефекти на лосартан при деца с протеинурия са проучени за период до 3 години в продължение на безопасността на фазата на открито на същото проучване, при което бяха поканени всички пациенти, завършващи на база 12-седмичното проучване за участие. Общо 268 пациентки са удължаване на фазата на отворено и са били повторно рандомизирани на лосартан ($N = 134$) или еналаприл ($N = 134$) и 109 пациенти са имали ≥ 3 години на проследяване (предварително определена крайна точка на ≥ 100 пациенти завършили 3-годишна последващ в периода на удължаване). Диапазони на дозата на лосартан и еналаприл, като се има предвид според следовател преценка, бяха 0,30 до 4,42 mg/kg/ден и 0.02 до 1.13 mg/kg/ден, съответно. Максималната дневна доза от 50 mg за <50 kg телесно тегло и 100 mg за ≥ 50 kg, които не са превишени за повечето пациенти по време на фазата на удължаване на проучването.

В обобщение, резултатите от разширение безопасност показват, че лосартан се понасят добре и са довели до продължителни спадове в протеинурия, без значителна промяна в скоростта на гломерулна филтрация (GFR) в продължение на 3 години. За нормотензивни пациенти ($n = 205$), еналаприл имаше числено по-голям ефект в сравнение с лосартан на протеинурия (-33,0% (95% CI -47,2, -15,0) спрямо -16,6% (95% CI -34,9; 6,8)) и на GFR (9,4 (95% CI 0,4; 18,4) спрямо -4,0 (95% CI -13,1 5,0) ml/min/1,73m²). При пациенти с хипертония ($n = 49$), лозартан имаше числено по-голям ефект върху протеинурия (-44,5% (95% CI -64,8; -12,4) спрямо -39,5% (95% CI -62,5; -2,2)) и GFR (18,9 (95% CI 5,2, 32,5) спрямо -13,4 (95% CI -27,3 0,6) ml/min/1,73 m²).

Едно отворено, варираща доза е клинично проучване за изследване на безопасността и ефикасността на лосартан при педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до 6 години с хипертония. Общо 101 пациенти са били рандомизирани към едно от три различни начални дози на отворено лозартан: ниска доза от 0,1 mg/kg/дневно ($N = 33$), със средна доза от 0,3 mg/kg/дневно ($N = 34$), или висока доза от 0,7 mg/kg/ден ($N = 34$). От тях 27 бяха деца, които са били определени като деца на възраст от 6 месеца до 23 месеца. Изследваното лекарство е титриран до следващото ниво на дозата при Седмици 3, 6 и 9 за пациенти, които не са били на целевите стойности на кръвното налягане и все още не е на максималната доза (1,4 mg/kg/ден, не трябва да превишава 100 mg/ден) лозартан.

От 99-те пациенти, лекувани с изпитваното лекарство, 90 (90,9%) от пациентите са продължили проучването удължаване с последващи посещения на всеки 3 месеца. Средната продължителност на лечението е 264 дни.

В обобщение, намаляването на средното кръвно налягане от изходното ниво е сходна във всички групи на лечение (промяна от изходното ниво до Седмица 3 в SBP беше -7,3, -7,6 и -6,7 mmHg стълб за ниско-, средно и високо дозови групи, съответно ; намаляване от изходното ниво до Седмица 3 в DBP е -8,2, -5,1 и 6,7 mmHg стълб за ниско-, средно и високо-дозови групи); Въпреки това, няма статистически значим ефект доза зависим отговор за SBP и DBP.

Лосартан, в дози по-високи от 1,4 mg/kg, се понася добре при деца с хипертония на възраст от 6 месеца до 6 години след 12 седмици на лечение. Общийят профил на безопасност се появи сходен между двете групи.

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 ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдови или мозъчно-съдови болести, 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 ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE 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 ACE 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.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение лосартан се абсорбира добре и при първото обменно преминаване формира активен карбоксилнокиселинен метаболит и други неактивни метаболити.

Системната бионаличност на лосартан таблетки е приблизително 33 %. Средните върхови концентрации на лосартан и неговия активен метаболит се достигат съответно за 1 час и 3-4 часа.

Разпределение

Както лосартан, така и неговият активен метаболит се свързват в $\geq 99\%$ с плазмените протеини, основно албумин. Обемът на разпределение на лосартан е 34 литра.

Биотрансформация

Около 14 % от венозно и перорално приложената доза лосартан се превръща в неговия активен метаболит. След перорално и венозно приложение на белязан с ^{14}C лосартан калий циркулиращата плазмена активност основно се дължи на лосартан и неговия активен метаболит. Минимално превръщане на лосартан в неговия активен метаболит се наблюдава при около 1 % от участвалите в проучване индивиди.

Освен активния метаболит се формират и неактивни метаболити.

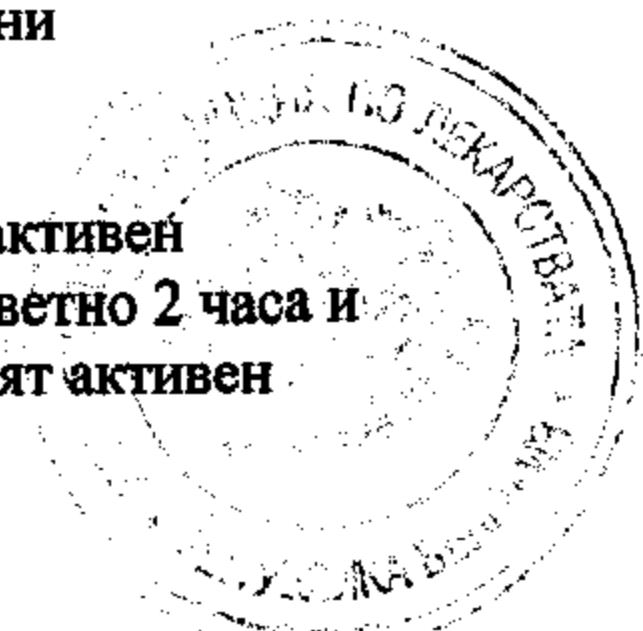
Елиминиране

Плазменият клирънс на лосартан и неговия активен метаболит е съответно около 600 ml/min и 50 ml/min . Бъбречният клирънс на лосартан и неговия активен метаболит е съответно около 74 ml/min и 26 ml/min .

Когато лосартан се прилага перорално, около 4 % от дозата се екскретира непроменена в урината, а около 6 % от дозата се екскретира в урината като активен метаболит.

Фармакокинетиката на лосартан и неговите метаболити е линейна при перорални дози лосартан калий до 200 mg.

След перорално приложение плазмените концентрации на лосартан и неговия активен метаболит спадат полиеекспоненциално с терминално време на полуживот съответно 2 часа и 6-9 часа. При дозиране един път дневно със 100 mg нито лосартан, нито неговият активен



метаболит се натрупват значимо в плазмата.

За елиминирането на лосартан и неговите метаболити допринасят като жълчната, така и уринната екскреция. След перорална доза/венозно приложение на белязан с ^{14}C лосартан при хора около 35 %/43 % от радиоактивността се открива в урината, а 58 %/50 % – във фекалиите.

Характеристики при различни пациенти

При пациенти в напредната възраст плазмените концентрации на лосартан и неговия активен метаболит не се различават съществено от тези при по-млади пациенти с хипертония.

При жени с хипертония плазмените нива на лосартан са до два пъти по-високи в сравнение с мъже с хипертония, докато плазмените нива на активния метаболит при мъже и жени не показват никакви разлики.

При пациенти с лека- до средно-тежка алкохол-индуцирана чернодробна цироза, плазмените нива на лосартан и неговия активен метаболит след орално приложение със съответно 5 и 1,7 пъти по-високи в сравнение с млади мъже доброволци (вж. точки 4.2 и 4.4).

Плазмените концентрации на лосартан не се променят при пациенти с креатининов клирънс над 10 ml/ минута. В сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция AUC на лосартан е около 2 пъти по-висок при пациенти на хемодиализа.

Плазмените концентрации на активния метаболит не се променят при пациенти с бъбречно увреждане или на хемодиализа.

Нито лосартан, нито активния метаболит могат да бъдат отстранени с хемодиализа.

Фармакокинетика при педиатрични пациенти

Фармакокинетиката на лосартан е била проучена при 50 хипертензивни пациенти от педиатричната популация на възраст от > 1 месец до < 16 години, след приложение един път дневно на приблизително 0,54 до 0,77 mg/kg лосартан (средни дози).

Резултатите показват, че активният метаболит се формира от лосартан при всички възрастови групи. Резултатите показват приблизително същите фармакокинетични параметри на лосартан след перорално приложение при новородени и кърмачета, при деца в предучилищна и училищна възраст и при подрастващи. Фармакокинетичните параметри за метаболита се различават в голяма степен при различните възрастови групи. Когато се сравняват деца в предучилищна възраст, тези разлики стават статистически значими. Ефектът при новородени/кърмачета е сравнително висок.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват никакъв специфичен риск за хора на базата на конвенционални проучвания за общ фармакологичен, генотоксичен и карциногенен потенциал. При проучвания за токсичност при многократно дозиране прилагането на лосартан индуцира понижаване на стойностите на червените кръвни телца (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), повишаване на урея-N в серума и в отделни случаи повишение на серумния креатинин, намалено тегло на сърцето (без хистологична връзка) и stomашно-чревни промени (лезии на лигавицата, язви, ерозии, кръвоизливи). Както и други вещества, които директно въздействат върху системата ренин-ангиотензин, лосартан доказано индуцира нежелани реакции по отношение на късното развитие на плода, което води до смърт на плода и малформации.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза
Лактоза моногидрат
Прежелатинизирано нишесте (царевично)
Частично заместена хидроксипропил целулоза
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Хидроксипропил целулоза
Хипромелоза
Титаниев диоксид (Е171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бяла, непрозрачна PVC/ PVdC - алюминий блистери :

Размери на опаковките: 28, 56, 98 и 100 филмирани таблетки

бутилка от HDPE с полипропиленова капачка

Размери на опаковките: 30 и 1000 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana FRN 1913
Малта

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

