

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № ..... 20100679/80
Разрешение № ..... В6/МММ/53703-9
Датум на издаване ..... 05. 03. 2021

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЛОТАР 50 mg филмирани таблетки  
LOTAR 50 mg film-coated tablets  
ЛОТАР 100 mg филмирани таблетки  
LOTAR 100 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ЛОТАР 50 mg филмирани таблетки:  
Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg лосартан калий.  
Помощни вещества с известно действие:  
Всяка филмирана таблетка съдържа 35,10 mg лактоза монохидрат.

ЛОТАР 100 mg филмирани таблетки:  
Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg лосартан калий.  
Помощни вещества с известно действие:  
Всяка филмирана таблетка съдържа 70,20 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

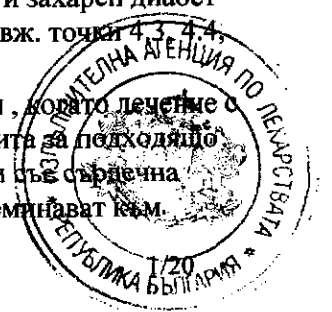
ЛОТАР 50 mg филмирани таблетки:  
Бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна. Таблетката може да бъде разделена на две равни половини. Размерите на всяка таблетка са приблизително 8.0 mm.

ЛОТАР 100 mg филмирани таблетки:  
Светложълти, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна. Делителната черта е само за улесняване на счупването за по-лесно поглъщане, но не и за да разделяне на равни дози. Размерите на всяка таблетка са приблизително 10.0 mm

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

- Лечение на есенциална хипертония при възрастни и при деца и юноши на възраст от 6 до 18 години.
- Лечение на бъбречно заболяване при възрастни пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2 с протеинурия  $\geq 0,5$  g/ден като част от антихипертензивното лечение (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).
- Лечение на хронична сърдечна недостатъчност при възрастни пациенти, когато лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращ ензим (АСЕ инхибитори) не се счита за подходящо поради несъвместимост, особено кашлица, или противопоказания. Пациенти със сърдечна недостатъчност, които са стабилизирани с АСЕ инхибитор, не трябва да преминават към.



лосартан. Пациентите трябва да имат левокамерна фракция на изтласкване  $\leq 40\%$  и трябва да бъдат клинично стабилни и с установен режим на лечение на хроничната сърдечна недостатъчност.

- Намаляване на риска от мозъчен инсулт при възрастни хипертензивни пациенти с левокамерна хипертрофия документирана с ЕКГ (вж. точка 5.1: проучване LIFE, Race).

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

#### Хипертония

Обичайната начална и поддържаща доза е 50 mg веднъж на ден за повечето пациенти. Максималният антихипертензивен ефект се достига от 3 до 6 седмици след започване на лечението. При някои пациенти може да се получи допълнителен ефект с увеличаване на дозата до 100 mg веднъж на ден (сутрин). Лосартан може да се прилага с други антихипертензивни агенти, особено с диуретици (например хидрохлортиазид) (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Хипертензивни пациенти с диабет тип 2 и хипертония с протеинурия  $\geq 0,5$  g/дневно. Обичайната начална доза е 50 mg веднъж на ден. Дозата може да се увеличи до 100 mg веднъж на ден въз основа на повлияването на кръвното налягане първия месец от започване на лечението. Лосартан може да се прилага с други антихипертензивни агенти (като например диуретици, блокери на калциевите канали, алфа- или бета-блокери и централно действащи агенти), както и с инсулин и други обичайно използвани хипогликемизиращи агенти (например сулфонурейни препарати, глитазони и инхибитори на глюкозидазата) (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

#### Сърдечна недостатъчност

Обичайната начална доза на лосартан при пациенти със сърдечна недостатъчност е 12,5 mg веднъж на ден. Дозата по принцип трябва да се титрира през интервали от една седмица (например 12,5 mg дневно, 25 mg дневно, 50 mg дневно, 100 mg дневно, до максимална доза от 150 mg веднъж дневно) според поносимостта на пациента. Лотар не се доставя в доза, необходима за обичайната препоръчителна начална доза за пациенти със сърдечна недостатъчност. За дозата, която не може да се получи с това лекарство, трябва да се използват други лекарствени продукти, които съдържат лосартан калий.

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

Обичайната начална доза е 50 mg лосартан веднъж на ден. Малка доза хидрохлортиазид трябва да бъде добавена и/или дозата на лосартан трябва да се увеличи до 100 mg веднъж на ден въз основа на повлияването на кръвното налягане.

#### Специални популации

##### Използване при пациенти с намален вътресъдов обем

При пациенти с намален вътресъдов обем (например тези лекувани с високи дози диуретици) трябва да се обмисли начална доза от 25 mg веднъж на ден (вж. точка 4.4).

##### Използване при пациенти с бъбречно увреждане и пациенти на хемодиализа

Не е необходимо коригиране на началната доза при пациенти с бъбречно увреждане и при 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. По тази причина, лосартан е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.4).



### Педиатрична популация

*6 месеца- 6 години*

Безопасността и ефикасността при деца на възраст от 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- 18 години*

За пациентите, които са в състояние да приемат таблетки, препоръчителната доза е 25 mg веднъж на ден при пациенти > 20 до < 50 kg. (При изключителни случаи дозата може да бъде увеличена до максимум 50 mg веднъж на ден). Дозата следва да бъде коригирана според повлияването на кръвното налягане.

При пациенти > 50 kg, обичайната доза е 50 mg веднъж на ден. При изключителни случаи, дозата може да бъде коригирана до максимум 100 mg веднъж на ден. Дози над 1,4 mg/kg (или превишаващи 100 mg) дневно, не са били проучвани при педиатрични пациенти.

Лосартан не се препоръчва за прилагане при деца под 6 години, тъй като наличните данни за тези групи пациенти са ограничени.

Не се препоръчва при деца със скорост на гломерулна филтрация < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, тъй като няма налични данни (вж. също така точка 4.4).

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

### Използване в старческа възраст

Въпреки че трябва да се предпочете за лечение начална доза от 25 mg при пациенти над 75-годишна възраст, корекция на дозата обикновено не е необходима при пациенти в старческа възраст.

### Начин на приложение

Лосартан таблетки трябва да се поглъщат с чаша вода.  
Лотар може да се прилага на гладно или след хранене.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества (вж. точки 4.4 и 6.1).
- 2-ри и 3-ти триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Тежко чернодробно увреждане.
- Едновременната употреба на лосартан с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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 (вж. точка 4.8).



### Хипотония и електролитен/воден дисбаланс

Симптоматична хипотония, особено след първата доза и след увеличаване на дозата, може да появи при пациенти със загуба на обем и/или натрий при интензивно диуретично лечение, ограничен прием на сол с храната, диария или повръщане. Тези състояния трябва първо да бъдат коригирани преди приложението на лосартан или да се използва по-ниска начална доза (вж. точка 4.2). Това се отнася и за децата 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, проведено при пациенти с диабет тип 2 и нефропатия, честотата на хиперкалиемията е била по-висока в групата, лекувана с лосартан в сравнение с групата, лекувана с плацебо (вж. точка 4.8). Поради това, стойностите на плазмените концентрации на калий, както и на креатининовия клирънс, трябва да бъдат непрекъснато наблюдавани, особено при пациенти със сърдечна недостатъчност и креатининов клирънс между 30-50 ml/min.

Едновременното приложение на калий-съхраняващи диуретици, хранителни добавки с калий, калий-съдържащи заместители на солта, или други лекарства, които могат да повишат нивото на серумният калий (например продукти, съдържащи триметоприм) заедно с лосартан не се препоръчва (вж. точка 4.5).

### Чернодробно увреждане

Базирайки се на фармакокинетични данни, които показват значително увеличена плазмена концентрация на лосартан при пациенти с цироза, трябва да се предвиди по-ниска доза при пациенти с анамнеза за чернодробно увреждане.

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 при деца с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

### Бъбречно увреждане

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 лекарствени продукти, 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.

### Използване при педиатрични пациенти с бъбречно нарушение

Лосартан не се препоръчва при деца със скорост на гломерулна филтрация < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, като няма налични данни (вж. също така 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 могат да увредят бъбречната функция.

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

### Бъбречна трансплантация

Няма опит при пациенти с неотдавнашна бъбречна трансплантация.

### Първичен хипералдостеронизъм



Пациентите с първичен хипералдостеронизъм обикновено не отговарят на антихипертензивните лекарствени продукти, действащи чрез потискане на ренин-ангиотензин системата. Поради това, не се препоръчва прилагане на лосартан.

#### Коронарна сърдечна заболяване и мозъчно съдова болест

Както при всеки антихипертензивен агент, прекомерното намаление на кръвното налягане при пациенти с исхемична сърдечно-съдова и мозъчно-съдова болест може да доведе до миокарден инфаркт или мозъчен инсулт.

#### Сърдечна недостатъчност

При пациенти със сърдечна недостатъчност, със или без бъбречно увреждане, съществува риск, както при другите лекарствени продукти, действащи върху ренин-ангиотензин системата, от тежка артериална хипотония и (често остро) бъбречно увреждане.

Няма достатъчен 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 с ус тежка сърдечна недостатъчност и симптоматични застрашаващи живота 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 другите вазодилататори, препоръчва се специално внимание при пациенти страдащи от аортна или митрална стеноза, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

#### Бременност

По време на бременност не трябва да се започва лечение с лосартан. Освен в случаите, когато непрекъснатото лечение с лосартан се счита за крайно необходимо, пациентите които планират бременност, трябва да бъдат прехвърлени на алтернативни антихипертензивни лечения, които имат доказан профил на безопасност за използване при бременност. При поставяне на диагноза бременност, лечението с лосартан трябва да бъде преустановено незабавно, и ако е подходящо, следва да 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 другите антагонисти на ангиотензина са видимо по-малко ефективни за намаляване на кръвното налягане при черната раса в сравнение с останалите раси, най-вероятно поради по-високата честота 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 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.

#### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пелен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.



Това лекарство съдържа по-малко от 1mmol натрий (23mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

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

Другите антихипертензивни средства могат да засилят антихипертензивното действие на лосартан. Едновременната използване с други вещества, които могат да причинят понижаване на кръвното налягане, като нежелана лекарствена реакция (като трициклични антидепресанти, антипсихотици, баклофен и амифостин), може да увеличат риска от хипотония.

Лосартан се метаболизира предимно от цитохром P450 (CYP) 2C9 до активен карбокси-киселинен метаболит. При клинично проучване 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 метаболизиращи ензими) води до 40% намаление на плазмената концентрация на активния метаболит. Клиничното значение на този ефект е неизвестно. Не се установява разлика в ефекта при едновременно лечение с флувастатин (слаб инхибитор на CYP2C9).

Както и с другите лекарствени продукти, които блокират ангиотензин II или ефектите му, едновременното използване на други лекарствени продукти, които задържат калий (например калий-съхраняващи диуретици: амилорид, триамтерен, спиронолактон) или могат да повишат нивата на калий (например хепарин, продукти, съдържащи триметорпим), хранителни добавки с калий или калий-съдържащи заместители на солта може да доведе до увеличение на серумния калий. Не се препоръчва едновременното им прилагане.

Съобщено е за обратимо увеличение на концентрациите на серумния литий и токсичност при едновременно прилагане на литий с ACE инхибитори. Съобщава се за много редки случаи и при антагонисти на ангиотензин II рецепторите. Едновременното прилагане на литий и лосартан трябва да се осъществява внимателно. Ако това съчетание се окаже необходимо, препоръчва се контрол на нивото на литий по време на едновременната употреба.

Когато антагонисти на ангиотензин II рецептори се прилагат съчетано с НСПВС (т.е., селективни COX - 2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози и неселективни НСПВС) може да настъпи намаляване на антихипертензивното действие. Едновременната приложение на антагонисти на ангиотензин II или диуретици и НСПВС може да доведе до увеличен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможност от остра бъбречна недостатъчност, и увеличение на серумния калий, особено при пациенти с предшестваща влошена бъбречна функция. Съчетанието трябва да се прилага с повишено внимание, особено в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани, като трябва да се обърне внимание на контрола на бъбречната функция след започване на съчетаното лечение 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 по време на 2<sup>-ри</sup> и 3<sup>-ти</sup> триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).



Епидемиологичните доказателства за риск от тератогенност след лечение с АСЕ инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни; въпреки това не може да бъде изключено малко увеличение на риска. Макар че няма контролирани епидемиологични данни за риска при ангиотензин II рецепторни инхибитори (АПРАs), подобен риск може да съществува за този клас лекарствени продукти. Освен в случаите, когато непрекъснатото лечение с АПРАs се смята за крайно необходимо, пациентите, които планират бременност, трябва да бъдат прехвърлени на алтернативни антихипертензивни лечения, които имат доказан профил на безопасност за употреба при бременност. При поставяне на диагноза бременност, лечението с лосартан трябва да бъде преустановено незабавно, и ако е подходящо, следва да започне алтернативно лечение.

Прилагането на АПА лечение през втория и третия триместър индуцира фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на вкостяването на кости на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също и точка 5.3).

Ако е имало експозиция на лосартан през втория триместър на бременността, се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа.

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

#### Кърмене

Тъй като няма налична информация относно употребата на лосартан по време на кърмене, лосартан не се препоръчва и е за предпочитане да се включи алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено ако се гледа новородено или недоносено бебе.

#### **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 машини, обаче трябва да се има предвид, че, макар и рядко, провеждане на антихипертензивно лечение може да се появи световъртеж или сънливост, особено в началния период на лечение или при увеличение на дозата.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Лосартан е оценяван в следните клинични изпитвания:

- В контролирано клинично изпитване с > 3000 възрастни пациенти на възраст 18 и повече години с есенциална хипертония;
- В контролирано клинично изпитване със 177 педиатрични пациенти с хипертония на възраст от 6 до 16 години;
- В контролирано клинично изпитване с > 9000 пациенти с хипертония на възраст 55 до 80 години с левокамерна хипертрофия (вж. LIFE проучване, точка 5.1);
- В контролирани клинични изпитвания с > 7700 възрастни пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (вж. ELITE I, ELITE II и HEAAL проучване, точка 5.1);
- В контролирано клинично изпитване с > 1500 пациенти с диабет тип 2 на възраст 31 и повече години с протеинурия (вж. RENAAL проучване, точка 5.1).

В тези клинични изпитвания най-честата нежелана реакция е била замаяването.

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

**Таблица 1. Честота на нежеланите реакции, идентифицирани от плацебо-контролирани клинични проучвания и постмаркетингов опит**



Нежелана реакция	Честота на нежелана реакция по индикация				Други
	Хипертония	Хипертензивни пациенти с левокамерна хипертрофия	Хронична сърдечна недостатъчност	Хипертония и диабет тип 2 с бъбречно заболяване	Постмаркетингов опит

#### Нарушения на кръвта и лимфната система

анемия			чести		с неизвестна честота
тромбоцитопения					с неизвестна честота

#### Нарушения на имунната система

реакции на свръхчувствителност, анафилактични реакции, ангиоедем* и васкулит**					редки
--	--	--	--	--	-------

#### Психични нарушения

депресия					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			с неизвестна честота
шум в ушите					

#### Сърдечни нарушения





палпитации	нечести				
ангина пекторис	нечести				
синкоп			редки		
предсърдно мъждене			редки		
мозъчно съдов инцидент			редки		
<b><u>Съдови нарушения</u></b>					
(ортостатична) хипотония (включително свързани с дозата ортостатични ефекти)	нечести		чести	чести	
<b><u>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</u></b>					
диспнея			нечести		
кашлица			нечести		с неизвестна честота
<b><u>Стомашно-чревни нарушения</u></b>					
коремна болка	нечести				
запек	нечести				
диария			нечести		с неизвестна честота
гадене			нечести		
повръщане			нечести		
<b><u>Хепато-билиарни нарушения</u></b>					
панкреатит					с неизвестна честота
хепатит					редки
нарушения в чернодроб- ната функция					с неизвестна честота
<b><u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u></b>					
уртикария			нечести		с неизвестна честота
сърбеж			нечести		с неизвестна честота
обрив	нечести		нечести		с неизвестна честота



фоточувствителност					с неизвестна честота
<b><u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u></b>					
миалгия					с неизвестна честота
артралгия					с неизвестна честота
рабдомиолиза					с неизвестна честота
<b><u>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</u></b>					
бъбречно увреждане			чести		
бъбречна недостатъчност			чести		
<b><u>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</u></b>					
еректилна дисфункция/ импотентност					с неизвестна честота
<b><u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u></b>					
астения	нечести	чести	нечести	чести	
умора	нечести	чести	нечести	чести	
оток	нечести				
неразположение					с неизвестна честота
<b><u>Изследвания</u></b>					
хиперкалиемия	чести		нечести †	чести ‡	
повишена аланинамино-трансфераза (ALT) <sup>§</sup>	редки				
Повишаване на кръвната урея, серумния креатинин и серумния калий			чести		
хипонатриемия					с неизвестна честота
хипогликемия				чести	

\*Включително оток на ларинкса, глотиса, лицето, устните, фаринкса и/или езика (причиняващо запушване на дихателните пътища); при някои от тези пациенти ангиоедем е наблюдаван в миналото във връзка с прилагането на други лекарства, включително АСЕ инхибитори

\*\* Включително пурпура на Henoch-Schönlein

† Особено при пациенти с намален вътресъдов обем, напр, пациенти с тежка бъбречна недостатъчност или провеждащи лечение с високи дози диуретици

‡ Чести при пациенти, които получават 150 mg лосартан вместо 50 mg лосартан



\* В клинично проучване, проведено с пациенти с диабет тип 2 с нефропатия, 9,9 % от пациентите, лекувани с лосартан таблетки развиват хиперкалиемия > 5,5 mmol/l и 3,4 % от пациентите, лекувани с плацебо

§ Обикновено отзвучава при преустановяване на лечението

Следните допълнителни нежелани реакции се срещат по-често при пациенти, които получават лосартан, отколкото при тези, които получават плацебо (с неизвестна честота): болка в гърба, инфекции на пикочните пътища и грипоподобни симптоми.

#### *Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:*

Съобщава се за промени в бъбречната функция, включително бъбречна недостатъчност при рискови пациенти като последица от инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система; тези промени в бъбречната функция могат да бъдат обратими при прекратяване на лечението (вж. точка 4.4)

#### Педиатрична популация

Профилът на нежеланите лекарствени реакции при педиатрични пациенти изглежда е подобен на този, наблюдаван при възрастните пациенти. Данните в педиатричната група са ограничени.

#### 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/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8,

1303 София, Тел.: +35 928903417,

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9 Предозиране

#### *Симптоми на интоксикация*

Данните относно свръхдоза при хора са ограничени. Най-вероятните прояви биха били хипотония и тахикардия. Брадикардия може да настъпи поради парасимпатиково (вагусово) стимулиране.

#### *Лечение на интоксикацията*

Ако случайно настъпи симптоматична хипотония, трябва да се назначи подкрепящо лечение. Мерките са в зависимост от времето на приема на медикамента и вида и тежестта на симптомите. Трябва да се даде приоритет на стабилизиране на сърдечно-съдовата система. След орален прием е показано приемането на достатъчна доза активен въглен. След това, трябва да се осъществява непрекъснато наблюдение на жизнените показатели. Жизнените показатели трябва да бъдат коригирани при необходимост. С хемодиализа не може да се отстрани нито лосартан, нито активния метаболит.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Агенти, действащи върху ренин-ангиотензиновата система, Антагонисти на ангиотензин II, пряк, Код АТС: C09CA01

Лосартан е синтетичен орален антагонист на ангиотензин II рецептора (тип AT<sub>1</sub>). 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 рецептора AT<sub>1</sub>, намиращ се в редица тъкани (например гладката мускулатура на съдовете, надбъбречната жлеза, бъбреците и сърцето), и предизвиква няколко важни биологични действия, включително вазоконстрикция и освобождаване на алдостерон. Ангиотензин II стимулира и пролиферацията на гладкомускулните клетки.

Лосартан блокира селективно рецептора AT<sub>1</sub>. *In vitro* и *in vivo* лосартан и неговият фармакологично активен карбокси-киселинен метаболит Е-3174 блокират всички физиологично значими действия на ангиотензин II, независимо от източника или пътя на неговата синтеза.

Лосартан няма агонистичен ефект, нито пък блокира рецепторите на други хормони или йонни канали, важни за сърдечно-съдовата регулация. Освен това, лосартан не инхибира ACE (кининаза II), ензимът, който разгражда брадикинина. Следователно, няма потенциране на нежелани брадикинин-медиирани ефекти.

По време на приложение на лосартан, премахването на отрицателната ангиотензин II обратна връзка със секрецията на ренин води до увеличение на плазмената ренинова активност (PRA). Увеличението на PRA води до увеличение на ангиотензин II в плазмата. Въпреки тези увеличения, антихипертензивната активност и супресията на концентрацията на плазмения алдостерон се запазват, което е признак на ефективна блокада на ангиотензин II рецептора. След прекратяване на приложението на лосартан, стойностите на PRA и ангиотензин II спадат до изходните стойности в рамките на три дни.

Както лосартан, така и неговият основен активен метаболит са с по-висок афинитет към рецептора AT<sub>1</sub>, отколкото към рецептора AT<sub>2</sub>. Активният метаболит е 10 до 40 пъти по-активен от лосартан, при тегловно уравновесено съотношение.

### Проучвания при хипертония

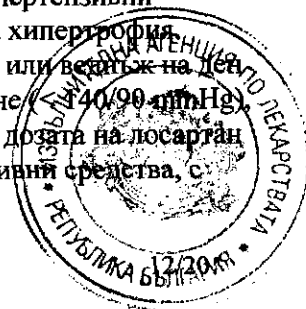
В контролирани клинични проучвания на пациенти с лека до средна есенциална хипертония, прилагането на лосартан един път дневно, причинява статистически значими понижения в систолното и диастолно кръвно налягане. Стойностите на кръвното налягане измерени 24 часа след дозата и отнесени към измерените 5-6 часа след дозата, показват намаляване на кръвното налягане за период от 24 часа, при запазване на естественият денонощен ритъм. Намалението на кръвното налягане в края на интервал 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 намаляване на кръвното налягане лосартан няма клинично значими ефекти върху сърдечната честота. Лосартан е еднакво ефективен при мъже и жени, при по-млади на възраст под 65 години възрастни пациенти с хипертония.

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

### Проучване LIFE

Проучването „Включване на лосартан за критерий при намаляване на хипертония“ [LIFE] е рандомизирано, тройно-сляпо, активно контролирано проучване с 9193 хипертензивни пациенти на възраст от 55 до 80 години с документирана ЕКГ левокамерна хипертрофия. Пациентите са рандомизирани да получават веднъж на ден лосартан 50 mg или веднъж на ден ателолол 50 mg. Ако не се постигне целевата стойност на кръвното налягане (<140/90 mmHg), първо се добавя хидрохлортиазид (12,5 mg), и ако е необходимо, след това дозата на лосартан или ателолол се увеличава до 100 mg веднъж на ден. Други антихипертензивни средства, с



изключение на АСЕ-инхибитори, антагонисти на ангиотензин II или бета-блокери, се добавят, при необходимост, за достигане на целевите стойности на кръвно налягане.

Средната продължителност на проследяването е 4,8 години.

Първичната крайна точка е съставна и включва сърдечносъдовата заболяемост и смъртност, измерен по намалението на комбинираната честота на сърдечно-съдова смърт, мозъчен инсулт и миокарден инфаркт. Кръвното налягане е значително намалено до близки нива в двете групи. Лечението с лосартан води до 13,0% намаление на риска ( $p=0,021$ , 95% интервал на доверителност 0,77-0,98) в сравнение с ателолол за пациентите, достигащи първичната съставна крайна точка.. Това се дължи основно на намаляване на честотата на мозъчните инсулти. Лечението с лосартан намалява риска от мозъчен инсулт с 25% в сравнение с ателолол ( $p=0,001$ , 95% интервал на доверителност 0,63-0,89). Честотите на сърдечно-съдова обусловена смърт и миокарден инфаркт не се различават значително в двете групи на лечение.

#### Раса

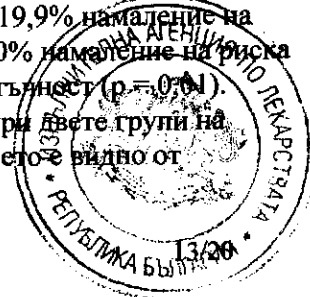
В проучването LIFE пациентите от черната раса, лекувани с лосартан, са с по-висок риск от достигане на първичната комбинирана крайна точка, т.е. сърдечно-съдово събитие (например сърдечен инфаркт, сърдечно-съдова смърт) и особено мозъчен инсулт, отколкото пациентите от черната раса, лекувани с ателолол. Поради това, наблюдаваните резултати с лосартан в сравнение с ателолол в проучването LIFE относно сърдечно-съдовата болестност/смъртност не се отнасят за пациенти от черната раса с хипертония и левокамерна хипертрофия.

#### Проучване RENAAL

Намаление на крайните критерии при NIDDM с Антагониста на Ангиотензин II Рецептора Лосартан –проучване RENAAL е контролирано клинично проучване, проведено в целия свят при 1513 пациента с диабет тип 2 и протеинурия, с или без хипертония. 751 пациенти са били лекувани с лосартан. Целта на проучването е била да докаже нефропротективното действие на лосартан калий, и освен това, ползата от намаление на кръвното налягане. Пациенти с протеинурия и серумен креатинин 1,3 – 3,0 mg% са били рандомизирани да получават лосартан 50 mg веднъж на ден, коригиран при необходимост, при нужда титриран до постигане на отговор по отношение на кръвното налягане или плацебо, на фона на конвенционална антихипертензивна терапия, без АСЕинхибитори и антагонисти на ангиотензин II.

Изследователите са били инструктирани да коригират проучвания медикамент до 100 mg на ден, както съответства; 72% от пациентите са приемали дневната доза от 100 mg през по-голямата част от времето. Други антихипертензивни продукти (диуретици, калциеви антагонисти, алфа- и бета-блокери, а също и централно-действащи антихипертензивни средства) са позволени като допълнително лечение в зависимост от нуждите и в двете групи. Пациентите са били проследявани до 4,6 години (средно 3,4 години). Първичната основна крайна точка на проучването е съставна крайна точка с удвоен серумен креатинин при бъбречна недостатъчност в крайна фаза (необходимост от диализа или трансплантация) или смърт.

Резултатите са показали, че лечението с лосартан (327 събития) в сравнение с плацебо (359 събития) води до 16,1% намаление на риска ( $p = 0,022$ ) при броя пациенти достигащи първичната съставна крайна точка. За следните индивидуални и комбинирани компоненти на първичната крайна точка, резултатите сочат значително намаление на риска в групата лекувана с лосартан: 25, 3% намаление на риска за удвояване на серумния креатинин ( $p = 0,006$ ); 28, 6% намаление на риска за терминална бъбречна недостатъчност ( $p = 0,002$ ); 19,9% намаление на риска за терминална бъбречна недостатъчност или смърт ( $p = 0,009$ ); 21,0% намаление на риска за удвояване на серумния креатинин или краен стадий бъбречна недостатъчност ( $p = 0,01$ ). Честотата на смъртност по всички причини не се различава значително при двете групи на лечение. В това проучване, лосартан обикновено е бил добре понасян, което е видно от



честотата на прекратяването на лечението за сметка на нежеланите лекарствени реакции, което е сравнимо с групата получавала плацебо.

#### Проучване HEAAL

Проучването HEAAL (Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) е контролирано клинично проучване, проведено в целия свят при 3 834 пациенти на възраст от 18 до 98 години със сърдечна недостатъчност (NYHA Class II-IV), които не понасят лечение с ACE-инхибитор. Пациентите са били рандомизирани да получават 50 mg или 150 mg лосартан веднъж дневно на фона на конвенционалната терапия, с изключение на ACE-инхибитори.

Пациентите са проследявани за период над 4 години (средно 4,7 години). Първичната крайна точка на проучването е съставна крайна точка на всякаква причина за смърт или хоспитализация за сърдечна недостатъчност.

Резултатите показват, че лечението със 150 mg лосартан (828 събития) в сравнение с 50 mg лосартан (889 събития) е довело до 10,1 % понижаване на риска ( $p=0,027$  95 % доверителен интервал 0,82-0,99) в броя на пациентите, достигащи първичната съставна крайна точка. Това основно се дължи на понижаването на честотата на хоспитализация за сърдечна недостатъчност. Лечението със 150 mg лосартан е намалило риска от сърдечна недостатъчност с 13,5 % съответно с 50 mg лосартан ( $p=0,025$  95 % доверителен интервал 0,76-0,98). Честотата на свързаната с всякаква причина смъртност не е показала значими разлики между двете терапевтични групи. Бъбречно увреждане, хипотония и хиперкалиемия са били по-често срещани в групата на 150 mg отколкото в групата на 50 mg, но тези нежелани събития не са довели до значимо по-висока честота на прекъсване на лечението в групата на 150 mg.

#### Проучване ELITE I и ELITE II

В проучването ELITE, проведено в продължение на 48 седмици при 722 пациента със сърдечна недостатъчност (клас II-IV по NYHA), не се наблюдава разлика между пациентите лекувани с лосартан и тези лекувани с каптоприл по отношение на първичната крайна точка за промяна в бъбречната функция при продължителна употреба. Наблюдението на проучването ELITE I, че при сравнение с каптоприл, лосартан намалява риска от смърт, не бе потвърдено в последващото проучване ELITE II, което е описано по-долу.

В проучването ELITE II лосартан 50 mg веднъж на ден (начална доза 12,5 mg, увеличена до 25 mg, а след това на 50 mg веднъж на ден) е бил сравнен с каптоприл 50 mg три пъти дневно (начална доза 12,5 mg, увеличена до 25 mg, а след това до 50 mg три пъти дневно). Първичната крайна точка в това проспективно проучване е била честотата на смъртност по всички причини.

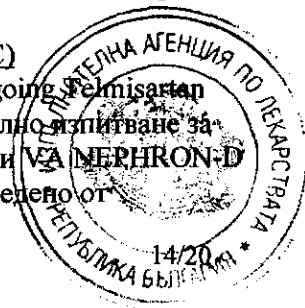
В това проучване са проследени в продължение на почти две години 3152 пациента със сърдечна недостатъчност (клас II-IV по NYHA) (средно: 1,5 години) с цел да се определи доколко лосартан превъзхожда каптоприл за намаляване на смъртността по всички причини. Първичната крайна точка не показва съществуване на статистически значима разлика между лосартан и каптоприл за намаляване на смъртността по всички причини.

И при двете проучвания, при които контролирането при пациенти със сърдечна недостатъчност е с активен продукт (не с плацебо), поносимостта към лосартан е била по-висока от тази на каптоприл, измерена въз основа на значително по-ниската честота на преустановяване на лечението за сметка на нежеланите реакции и значително по-ниската честота на кашлица.

Била е наблюдавана повишена смъртност в проучването ELITE II при малка подгрупа (22% от всички пациенти със сърдечна недостатъчност), които са приемали изходно бета-блокери.

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

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-съдова или мозъчносъдова 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 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.

#### Педиатрична популация

##### Хипертония в педиатричната популация

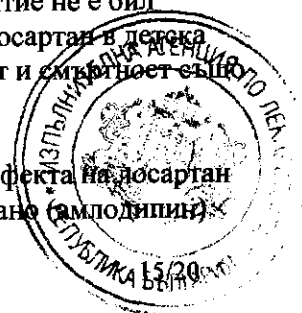
Антихипертензивният ефект на лосартан е бил установен в клинично проучване, включващо 177 хипертензивни пациенти от педиатричната популация на възраст от 6 до 16 години и телесно тегло > 20 kg и скорост на гломерулна филтрация > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Пациентите с тегло > 20 kg до < 50 kg получават 2.5, 25 или 50 mg лосартан дневно, а пациентите, с тегло > 50 kg получават 5.50 или 100 mg лосартан дневно. След три седмици, еднократното приложение на лосартан намалява цялостно кръвното налягане по начин зависещ от дозата.

Като цяло има зависимост на отговора от дозата. Взаимовръзката доза- отговор става особено явна в групата, лекувана с ниска доза при сравнение с групата, лекувана със средна доза (период I: -6,2 mmHg спрямо -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 проучвани дози, 2.5 mg и 5 mg, съответстващи на средна дневна доза от 0,07 mg/kg, като че ли нямат консистентна антихипертензивна ефективност.

Тези резултати са били потвърдени в хода на период II на проучването, където пациенти са били рандомизирани да продължат с лосартан или плацебо след три седмици лечение. Разликата в увеличаването на кръвното налягане при сравнението с плацебо е по-голяма при групата със средна доза (6,70 mmHg средна доза спрямо 5,38 mmHg висока доза). Повишаването на междинните стойности на диастолично кръвно налягане е еднакво при пациентите, получаващи плацебо, и при тези, продължаващи лечение на лосартан в най-ниска доза при всяка група, което отново предполага, че най-ниската доза във всяка група не притежава значим антихипертензивен ефект.

Дълготрайният ефект на лосартан върху растежа, пубертета и общото развитие не е бил проучван. Дълготрайната ефективност на антихипертензивното лечение с лосартан в детска възраст по отношение на намаляването на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност също не са били установени.

При хипертензивни (N=60) и нормотензивни (N=246) деца с протеинурия, ефекта на лосартан върху протеинурията е оценен в 12-седмично плацебо и активно контролирано (амлодипин)



клинично проучване. Протеинурията е определена като отношение уринен протеин/креатинин  $\geq 0,3$ . Хипертензивните пациенти (от 6 до 18 години) са рандомизирани да получат или лосартан ( $n=30$ ) или амлодипин ( $n=30$ ). Нормотензивни пациенти (от 1 до 18 години) са рандомизирани да получат или лосартан ( $n=122$ ) или плацебо ( $n=124$ ). Лосартан е даван в дози от 0,7 mg/kg до 1,4 mg/kg (до максимална доза от 100 mg на ден). Амлодипин е даван в дози от 0,05 mg/kg до 0,2 mg/kg (до максимална доза от 5 mg на ден).

След 12 седмично лечение, пациентите получаващи лосартан имат статистически значимо намаление на начална протеинурия от 36 % срещу 1 % увеличение в плацебо/амлодипин групата ( $p < 0,001$ ). Хипертензивни пациенти получаващи лосартан имат статистически значимо намаление на начална протеинурия от -41,5 % (95 %CI - 29,9; -51,1) срещу + 2,4 % (95 % CI -22,2; 14,1) в амлодипин групата). Понижаването на систолното и диастолното налягане са по-големи в лосартан групата (- 5,5/-3,8 mmHg) срещу амлодипин групата (-0,1 /+0,8 mmHg). Не е описана сигнификантна корелация между понижаването на протеинурията и кръвното налягане, обаче е възможно това понижение на кръвното налягане да е свързано до известна степен с понижаване на протеинурията в третираната с лосартан група.

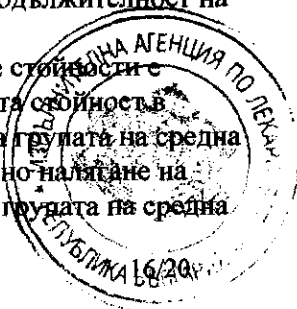
Дългосрочните ефекти на лосартан при деца с протеинурия са проучвани до 3 години във фазата за оценка на безопасността на откритото продължение на същото проучване, при което са поканени да участват всички пациенти, завършили 12-седмичното основно проучване. Общо 268 пациенти са включени във фазата на откритото продължение и отново са рандомизирани на лосартан ( $N=134$ ) или на еналаприл ( $N=134$ ), а 109 пациенти са проследени  $\geq 3$  години (предварително определена крайна точка от  $> 100$  пациенти, завършили 3-годишно проследяване в периода на продължението). Диапазонът на дозите на лосартан и еналаприл, прилагани според преценката на изследователя, съответно са били в границите на 0,30 до 4,42 mg/kg/ден и 0,02 до 1,13 mg/kg/ден. Максималните дневни дози от 50 mg при пациенти с телесно тегло  $< 50$  kg и 100 mg при пациенти  $> 50$  kg не са превишавани при повечето пациенти по време на фазата на откритото продължение на проучването.

В обобщение, резултатите от продължението за оценка на безопасността показват, че лосартан има добра поносимост и води до устойчиво понижаване на протеинурията без значителна промяна в степента на гломерулна филтрация (GFR) за период от 3 години. При нормотензивни пациенти ( $n=205$ ) еналаприл има числено по-голям ефект в сравнение с лосартан върху протеинурия (-33,0 % (95 %CI -47,2; -15,0) срещу -16,6 % (95 %CI -34,9; 6,8) и върху GFR (9,4 (95 %CI 0,4; 18,4) срещу -4,0 (95 %CI -13,1; 5,0) ml/min/1,73m<sup>2</sup>). При хипертензивни пациенти ( $n=49$ ), лосартан има числено по-голям ефект върху протеинурия (-44,5 % (95 %CI -64,8; -12,4) срещу -39,5 % (95 %CI -62,5; -2,2)) и върху GFR (18,9 (95 %CI 5,2; 32,5) срещу -13,4 (95 %CI -27,3; 0,6) ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

Проведено е открито дозо-определящо клинично изпитване за изследване на безопасността и ефикасността на лосартан при деца на възраст от 6 месеца до 6 години с хипертония. Общо 101 пациенти са рандомизирани на една от трите различни начални дози лосартан в откритото проучване: ниска доза от 0,1 mg/kg дневно ( $N=33$ ), средна доза от 0,3 mg/kg дневно ( $N=34$ ) или висока доза от 0,7 mg/kg дневно ( $N=34$ ). 27 от тях са кърмачета, определени като деца на възраст от 6 месеца до 23 месеца. Проучваното лекарство е титрирано до следващата доза на седмица 3, 6 и 9 при пациентите, които не са достигнали таргетното кръвно налягане и които все още не са достигнали максималната доза лосартан (1,4 mg/kg дневно, непревишаваща 100 mg/дневно).

От 99 пациенти, лекувани с проучваното лекарство, 90 пациенти (90,9%) са продължили в разширено проучване с проследяващи визити на всеки 3 месеца. Средната продължителност на терапията е била 264 дни.

В обобщение, средното понижаване на кръвното налягане спрямо изходните стойности е сходно във всички лекувани групи (промяната на седмица 3 спрямо изходната стойност в систолното кръвно налягане е съответно -7,3 за групата на ниска доза, -7,6 за групата на средна доза и 6,7 mm Hg за групата на висока доза; понижението в диастолното кръвно налягане на седмица 3 спрямо изходната стойност е -8,2 за групата на ниска доза, -5,1 за групата на средна





доза и  $-6,7 \text{ mmHg}$  за групата на висока доза.); няма обаче статистически значим дозозависим отговор за систолното и диастолното кървно налягане.

След 12 седмично лечение лосартан в дози до  $1,4 \text{ mg/kg}$  е имал като цяло добра поносимост при деца на възраст от 6 месеца до 6 години с хипертония. Общият профил на безопасност изглежда сравним в лекуваните групи.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

След орален прием, лосартан се абсорбира добре и се подлага на метаболизиране при първо преминаване през черния дроб, като образува първоначален активен метаболит - карбоксилна киселина и други неактивни метаболити. Системната бионаличност на таблетките, съдържащи лосартан е приблизително 33%. Средните пикови концентрации на лосартан и активния му метаболит се достигат за 1 час и съответно след 3-4 часа.

### Разпределение

Лосартан и активният му метаболит са  $\geq 99\%$  свързани с плазмените протеини, основно албумини. Обемът на разпределение на лосартан е 34 литра.

### Биотрансформация

Около 14% от една интравенозно или орално приложена доза лосартан се превръща в активния му метаболит. След орално и интравенозно приложение на лосартан калий, маркиран с  $^{14}\text{C}$ , циркулиращата плазмена радиоактивност основно принадлежи на лосартан или неговия активен метаболит. Минимална конверсия на лосартан в активния му метаболит е била наблюдавана при около 1% от изследваните индивиди.

Освен активен метаболит, се образуват и неактивни метаболити.

### Елиминиране

Плазменният клирънс на лосартан и активния му метаболит са съответно около  $600 \text{ ml/min}$  и  $50 \text{ ml/min}$ . Бъбречният клирънс на лосартан и активния му метаболит са съответно около  $74 \text{ ml/min}$  и  $26 \text{ ml/min}$ . Когато лосартан се приложи орално, около 4% от дозата се отделя непроменена в урината, а около 6% се отделя в урината като активен метаболит. Фармакокинетиката на лосартан и активния му метаболит са линейни за орални дози лосартан калий до 200 mg.

След орален прием, плазмените концентрации на лосартан и активния му метаболит намаляват полиекспоненциално, с краен елиминационен полуживот съответно от около 2 часа и 6-9 часа. По време на еднократна дневна доза от 100 mg, нито лосартан, нито активният му метаболит акумулират значително в плазмата.

За елиминирането на лосартан и неговите метаболити допринасят както жлъчната, така и уринната екскреция. След една орална/интравенозна доза на белязан с  $^{14}\text{C}$  лосартан при човека, около 35% /43% от радиоактивността се открива в урината и 58%/50% в изпражненията.

### Характеристики при различни пациенти

При хипертензивни пациенти в старческа възраст плазмените концентрации на лосартан и неговия активен метаболит не се различават значително от тези, установени при млади пациенти с хипертония.



При пациенти-жени с хипертония, плазмените нива на лосартан са до два пъти по-високи отколкото при пациенти-мъже с хипертония, като плазмените нива на активния метаболит не се различават при мъжете и жените.

При пациенти с лека до средно тежка алкохол индуцирана чернодробна цироза, плазмените нива на лосартан и активния му метаболит след орално приложение са били съответно 5 и 1,7 пъти по-високи отколкото при млади мъже – доброволци (вж. точки 4.2 и 4.4).

Плазмените концентрации на лосартан не са нарушени при пациенти с креатининов клирънс над 10 ml/минута. При сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция, площта под кривата (AUC) за лосартан е около 2 пъти по-голяма при пациенти на хемодиализа.

Плазмените концентрации на активния метаболит не са променени при пациенти с бъбречно увреждане или при пациенти на хемодиализа.

С хемодиализа не може да се отстрани нито лосартан, нито активния метаболит.

#### Фармакокинетика при педиатрични пациенти

Фармакокинетиката на лосартан е била изследвана при 50 хипертензивни пациенти от педиатричната популация на възраст от > 1 месец до < 16-години след орално приложение веднъж на ден на приблизително 0,54 до 0,77 mg/kg лосартан (средни дози).

Резултатите показват, че активният метаболит се образува от лосартан при всички възрастови групи. Резултатите показват приблизително същите фармакокинетични показатели за лосартан след орален прием при новородени и кърмачета, при деца в предучилищна и училищна възраст, и при подрастващи. Фармакокинетичните показатели за метаболита се различават в голяма степен при различните възрастови групи. Когато се сравняват децата в предучилищна възраст и подрастващите, то тези различия стават статистически значителни. Ефектът при новородени/кърмачета е сравнително висока.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни не показват никакъв специфичен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за обща фармакология, генотоксичност и карциногенен потенциал. При проучвания за токсичност на повтарящи се дози, приложението на лосартан предизвиква понижаване на стойностите на червените кръвни телца (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), повишение на урея-N в серума и в отделни случаи повишение на серумния креатинин, намаляване на теглото на сърцето (без хистологична корелация) и гастроинтестинални промени (лезии на лигавицата, язви, ерозии, кръвоизливи). Подобно на други субстанции, които пряко влияят на ренин/ангиотензин системата, доказано е, че лосартан предизвиква нежелани реакции при късното развитие на плода, които водят до смърт на плода и малформации.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката:

Магнезиев стеарат (E572)

Целулоза, микрокристална (E 460)

Нишесте, прежелатинизирано

Лактоза монохидрат

Натриев нишестен гликолат (тип А)

#### Филмово покритие:

Хидроксипропилцелулоза (E463)



Титанов диоксид (E171)  
Железен оксид, жълт (E172) (в Лотар 100 mg филмирани таблетки)

## 6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

## 6.3 Срок на годност

3 години.

## 6.4 Специални условия на съхранение

Това лекарство не изисква никакви специални условия на съхранение.

## 6.5 Данни за опаковката

ЛОТАР 50 mg филмирани таблетки:

Филмираните таблетки са опаковани в блистер (Al/PVC фолио), съдържащ 10 филмирани таблетки. Картонената кутия съдържа 30 таблетки (3 блистера) и листовка с информация за пациента.

ЛОТАР 100 mg филмирани таблетки:

Филмираните таблетки са опаковани в блистер (Al/PVC фолио), съдържащ 15 филмирани таблетки. Картонената кутия съдържа 30 таблетки (2 блистера) и листовка с информация за пациента.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ALKALOID-INT d.o.o.,  
Šlandrova ulica 4,  
1231 Ljubljana - Črnuče  
Словения  
Тел. +386 1 300 42 90  
Факс: +386 1 300 42 91  
Електронен адрес: [info@alkaloid.si](mailto:info@alkaloid.si)

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

50 mg: Рег. № 20100679  
100 mg: Рег. № 20100680

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



Дата на първо разрешаване: 22.10.2010  
Дата на последно подновяване: 17.10.2014

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

02/2021

