

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
RASOLTAN
РАЗОЛТАН

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Към РУ 3389-90, 05.11.08
Одобрено: 20/08.07.08

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RASOLTAN 12,5 mg film-coated tablets
РАЗОЛТАН 12,5 mg филмирани таблетки
RASOLTAN 50 mg film-coated tablets
РАЗОЛТАН 50 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество в една филмирана таблетка:

Лосартан калий /*Losartan potassium* / 12,5 mg.
Лосартан калий /*Losartan potassium* / 50,00 mg.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на артериална хипертония.

4.2. Дозировка и начин на приложение

По лекарско предписание. Приема се перорално.

При лечение на артериална хипертония, обичайната начална и поддържаща доза е 50 mg еднократно дневно. Ако след 3 до 6 седмично лечение не се получи задоволителен ефект, дневната доза може да раздели на две равни части, които да се приемат сутрин и вечер или да се увеличи до максимално 100 mg приемани един или два пъти на ден. При недостатъчен ефект трябва да се обсъди комбинирана терапия с добавяне на ниска доза диуретик.

Максимална дневна доза - 100 mg дневно.

Препоръчителната първоначална доза за пациенти с хиповолемия и с нарушена чернодробна функция е 25 mg един път дневно. Дозата се коригира в зависимост от ефекта и поносимостта след 3 до 6 седмично лечение.

Пациенти в напреднала възраст:

Не се изисква корекция на началната доза за пациенти в напреднала възраст или с нарушена бъбречна функция (вкл. пациенти на хемодиализа), освен ако не са с хиповолемия.

Деца:

Този продукт не се препоръчва за деца. При тях безопасността и ефективността не е доказана.

Таблетките се приемат с достатъчно вода, независимо от приема на храна, препоръчително сутрин.



4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към losartan или към някое от помощните вещества;
- Бременност и кърмене;
- Деца.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти с хиповолемия (напр. такава дължаща се на терапия с високи дози диуретици) може да настъпи симптоматична хипотония. Тя може да се избегне, като се преустанови приемането на диуретици и се коригира хиповолемията преди започване на лечението с Rasoltan. Ако не е възможно диуретичното лечение да бъде преустановено се препоръчва по-ниска начална доза Rasoltan - 25 mg.

Rasoltan трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с двустранна стеноза на бъбречните артерии или със стеноза на артерията на единствен бъбрек и при пациенти, при които бъбречната функция е в зависимост от ренин-ангиотензиновата система (напр. тежка конгестивна сърдечна недостатъчност), поради възможно влошаване на бъбречната функция. Поради това е желателно мониториране на бъбречната функция преди и по време на лечението с Rasoltan - проследяване на серумните нива на калия, уреята и креатинина.

При пациенти с бъбречна недостатъчност и креатининов клирънс под 30 ml/s, концентрацията на losartan в плазмата обикновено остава непроменена. Като следствие от инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система са възможни промени в бъбречната функция на някои предразположени индивиди. Поради това при пациенти в напреднала възраст (над 75 години) и при пациенти с нарушена бъбречна функция се препоръчва да се мониторира нивото на серумния калий.

Фармакокинетични данни показват, че серумните нива на losartan са повишени значително при пациенти с чернодробна цироза, поради което при нарушена чернодробна функция трябва да се прилагат по-ниски от обичайните дози.

Пациенти в напреднала възраст (над 75 години) могат да проявят повишена чувствителност към действието на Rasoltan.

Rasoltan трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за проявен в миналото ангионевротичен оток и при такива с вроден или идиопатичен ангиоедем.

Има съобщение за пациенти, лекувани с losartan, при които е наблюдаван ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса. В тези случаи лечението се преустановява и се прилага подходяща терапия. В случаи на ограничен оток само на лицето и устните се използват антихистаминови средства за повлияване на симптомите.

Ангиоедем, прогресиращ до оток на ларинкса е живота-застрашаващо усложнение. При оток с ангажиране на езика, глотиса или ларинкса е необходима незабавна терапия: подкожно прилагане на разтвор на адреналин (0,3 до 0,5 ml - 1:1000) и/или предприемане на необходимите мерки за освобождаване на дихателните пътища.



Rasoltan не се препоръчва за лечение на деца. При тях безопасността и ефективността не е доказана.

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

Комбинирането на Rasoltan с диуретици или с други антихипертензивни продукти може да предизвика взаимно потенциране на действието им.

Използването на калий-задържащи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен, амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол може да повиши риска от развитие на хиперкалиемия. Ако едновременното приложение на такива продукти е наложително, то трябва да става внимателно при редовен контрол на плазмения калий.

Едновременната употреба на Rasoltan с продукти, съдържащи литий може да усили страничните ефекти на лития поради повишената му реабсорбция в проксималните тубули. При едновременно приложение на литиеви продукти и Rasoltan е необходимо често проследяване на серумното ниво на лития.

Рифампицин може да стимулира метаболизма на losartan и така да намали ефективността му. Поради това при едновременното им приложение се налага по-често контролиране на артериалното налягане и при нужда корекция в дозата на Rasoltan.

Не са установени клинично значими взаимодействия при фармакокинетични клинични изследвания с използване на хидрохлоротиазид, дигоксин, варфарин, симетидин и фенобарбитал.

Изследванията *in vitro* показват, че инхибиторите на цитохром изоензимите P4503A4 (кетоназол, тролеандомицин, гестоден) и на P4502C9 (флуконазол, сулфафеназол) значително потискат продукцията на активен метаболит, докато комбинацията от сулфафеназол и кетоназол почти напълно потиска неговото образуване. Фармакодинамични ефекти от едновременната употреба на losartan с тези продукти не са изследвани, поради което се препоръчва повишено внимание при едновременната им употреба.

Нестероидните противовъзпалителни продукти (напр. индометацин.) могат да намалят антихипертензивната ефективност на Rasoltan при едновременно приложение.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност:

Rasoltan е противопоказан по време на бременността. Лекарствените продукти инхибиращи дейността на ренин-ангиотензин системата могат да предизвикат увреждане и дори смърт на плода, ако се прилагат при бременни жени през второто и третото тримесечие на бременността. При установяване на бременност в хода на лечението с Rasoltan е необходимо незабавно прекратяване приема на продукта.

Приложението на ангиотензин II рецепторни блокери по време на втория и третия триместър на бременността е свързано с увреждане на плода и новороденото, включващо хипотония, хипоплазия на черепа, анурия, обратима



или необратима бъбречна недостатъчност и смърт. Съобщава се и за олигохидрамнион, вероятно вследствие на понижена бъбречна функция на плода. В такива случаи олигохидрамнион се съчетава с контрактури на крайниците на плода, лицево-челюстни деформации и развитие на хипоплазия на белия дроб.

Новородени с анамнеза за интраутеринно излагане под действието на ангиотензин II рецепторни блокери трябва внимателно да бъдат изследвани за хипотония, олигурия и хиперкалиемия.

Употреба по време на кърмене

Не е известно дали losartan преминава в майчиното мляко. Ако приложението му е наложително, трябва да се преустанови кърменето.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В началото на лечението с Rasoltan при отделни пациенти може да се наблюдава временно поява на отпадналост и световъртеж, което може да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

В по-голямата си част нежеланите лекарствени реакции при лечение с losartan са леки, преходни и не налагат прекратяване на терапията. Сумарната честота на нежеланите реакции при лечение с losartan е сравнима с плацебо.

По-чести нежелани реакции (>1%): замайване, хипотония.

Редки (0.1-1%): ортостатична хипотония.

Много редки (<1%):

Свърхчувствителност: Ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса се наблюдава рядко, но може да бъде фатално. Наблюдава се по-често при пациенти с анамнеза за прояви в миналото на ангиоедема, главно при лечение с други лекарствени продукти, включително АСЕ-инхибитори.

Много рядко е наблюдавано развитието на ангиит, включващ пурпура, подобна на тази на Schönlein-Henoch и протичащ с абдоминални болки, гастроинтестинална хеморагия, артралгия и нефрит.

Гастро-интестинални:

Диария, сухота в устата, диспепсия, гадене, коремна болка, метеоризъм, хепатит.

Респираторни:

Суха дразнеща кашлица, назална конгестия, бронхит, понякога диспнея, епистаксис.

Сърдечно-съдови:

Има единични съобщения за ангина пекторис, миокарден инфаркт, преходно нарушение на мозъчното кръвообръщение или мозъчно-съдов инцидент, които са вторично обусловени, вследствие рязък спад на артериалното налягане. Други свързани случаи: ортостатична хипотония, синкоп, тахикардия, палпитации, ритъмни нарушения, феномен на Raynaud.

Неврологични/Психиатрични:



Световъртеж, мигрена, тревожност, атаксия, психична обърканост, депресия, разстройство на съня, нервност, периферна невропатия (парестезия, дизестезия).

Мускуло-скелетни:

Артралгии, миалгии, мускулна слабост, скованост.

Кожни:

Уртикария, пруритус, еритем, дерматит, изпотяване, подкожни хеморагии, алопеция, фотосенсибилизация.

Уро-генитални:

Никтурия, дизурия, промени в бъбречната функция, включително бъбречна недостатъчност, възпаление на пикочните пътища, понижено либидо.

Метаболитни: подагра.

Хематологични: анемия, тромбоцитопения.

Сетивност: замъглено виждане, парене и дразнене на очите, конюнктивит, отслабване на зрителната острота, промяна на вкуса, шум в ушите.

Промени в лабораторните показатели:

Наблюдаваните промени в лабораторните показатели рядко са от клинично значение. Най-често се регистрира хиперкалиемия. Обратимо леко повишение на кръвната урея и серумния креатинин е наблюдавано при малка част от пациентите, лекувани с losartan. Слабо понижаване на хематокрита и хемоглобина се наблюдава често, но не е клинично значимо и не изисква преустановяване на лечението. Наблюдават се промени в показателите на чернодробната функция.

4.9. Предозиране

При клинични данни за предозиране се провежда симптоматично и поддържащо лечение. Терапията с Rasoltan трябва да се прекрати и пациентът да се постави под строго лекарско наблюдение. Лечебните мероприятия зависят от естеството и тежестта на клиничните симптоми и включват мерки за намаляване на абсорбцията и за ускоряване на елиминирането, както и за поддържане на основните жизнени функции. Типични симптоми на предозиране са тежка хипотония и тахикардия, възможна е и брадикардия поради парасимпатиковска стимулация. Ако се установи тежка хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение и да му се влее бързо нужното количество физиологичен разтвор. Виталните показатели трябва да бъдат мониторираны и при необходимост трябва да се назначи симптоматично лечение. Losartan и неговият активен метаболит не се елиминират чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС Код - С 09 С А 01

Losartan е орален, ангиотензин II рецепторен инхибитор (тип АТ1).

Механизъм на действие: Ангиотензин II (получаващ се от ангиотензин I под действието на ангиотензин конвертирация ензим - АСЕ, кининаза II) е мощен вазоконстриктор, основен вазоактивен хормон на системата ренин-ангиотензин и важен фактор в патологичния механизъм на артериалната хипертония.



Той стимулира също така и секрецията на алдостерон от надбъбречната кора. Losartan и неговият основен активен метаболит блокират вазоконстрикторният ефект и секрецията на алдостерон, предизвикани от ангиотензин II чрез селективно блокиране на свързването на ангиотензин II към AT₁ рецепторите, разположени в много тъкани (напр. гладката съдова мускулатура, адреналните жлези, бъбреците и сърцето). Съществуват и AT₂ рецептори, намиращи се в различни тъкани, но с неясна връзка със сърдечно-съдовата хомеостаза. Losartan и неговият активен метаболит се свързват специфично с AT₁ рецепторите проявявайки много по-голям афинитет (над 1000 пъти) към AT₁ рецепторите, отколкото към AT₂ рецепторите. При In vitro изследвания е установено, че losartan е обратим компетитивен инхибитор на AT₁ рецепторите. Активният метаболит е с 10 до 40 пъти по-изразен ефект от losartan по отношение активността на свързване, като е обратим, некомпетитивен инхибитор на AT₁ рецепторите.

Нито losartan, нито неговият активен метаболит инхибират ACE (кининаза II, ензим конвертиращ ангиотензин I в ангиотензин II и понижаващ брадикинина). Те нито се свързват, нито блокират други хормонални рецептори или йонно транспортни системи, което би оказало влияние върху сърдечно-съдовата регулация.

Фармакодинамика:

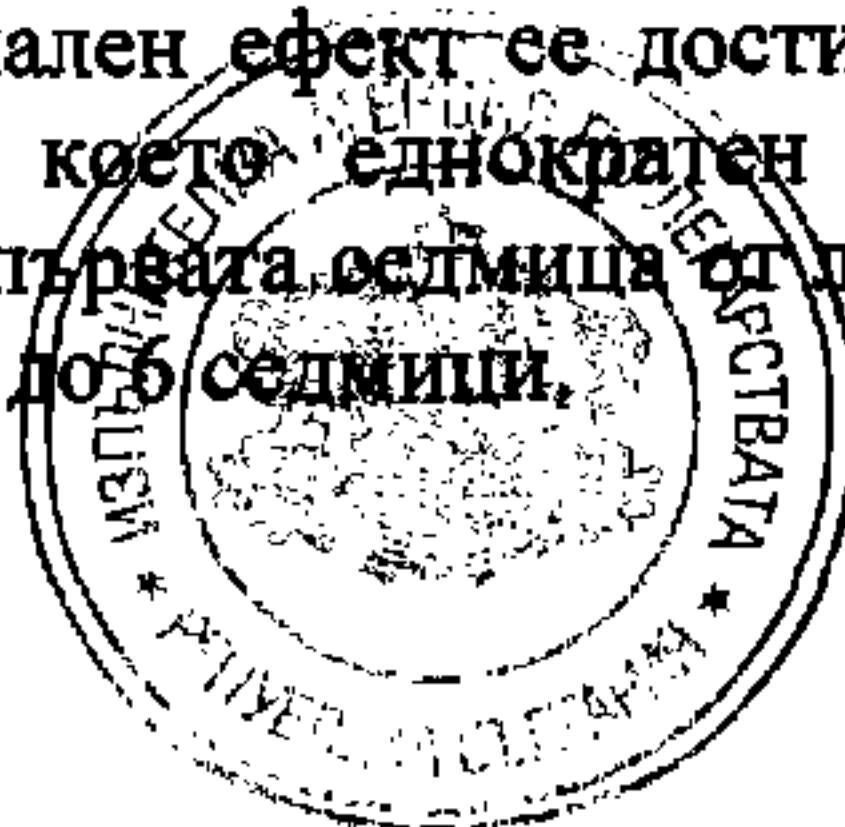
Losartan инхибира пресорният ефект на ангиотензин II (както и на ангиотензин I). Доза от 100 mg намалява пресорният ефект с около 85% пиково и с 24-40% в продължение на 24 часа. Премахването на отрицателната обратна връзка на ангиотензин II причинява 2-3кратно повишаване на плазмената ренинова активност с последващо покачване на плазмената концентрация на ангиотензин II при хипертоници. Losartan не променя отговора към брадикинин, докато ACE инхибиторите повишават отговора към брадикинин. Losartan намалява плазмената концентрация на алдостерона. Независимо от ефекта на losartan върху алдостероновата секреция, това оказва много слабо въздействие върху серумния калий.

Антихипертензивният ефект на losartan е резултат от дилатация на резистентните кръвоносни съдове, което се дължи главно на липсващия ефект на ангиотензин II, отчасти на намалената активност на симпатиковата нервна система и на липсващия ефект на алдостерона.

В клинични изпитвания с еднократно прилагане върху здрави доброволци е установено, че Losartan не оказва ефект върху степента на гломерулната филтрация, реналния плазмоток и фракцията на филтриране.

При многократно прилагане на хипертензивни пациенти не са установени забележими ефекти върху системната и бъбречната простагландинова концентрация, триглицеридите, общия холестерол и HDL-холестерола или върху кръвно-захарната концентрация. Установен е слаб урикозуричен ефект, водещ до минимално понижаване на серумната концентрацията на пикочна киселина при хронично прилагане.

След перорално приложение на losartan максимален ефект се достига след 6 часа. Ефектът продължава 24 часа, поради което еднократен прием е достатъчен. Действието на losartan започва през първата седмица от лечението, после се увеличава до стабилизирането си след 3 до 6 седмици.



Не се установява ребаунд феномен след внезапно прекратяване на лечението. Losartan не оказва съществен ефект върху сърдечната честота.

5.2. Фармакокинетични свойства

Losartan има бърза резорбция след перорално приложение. Той се подлага на значително метаболизиране от цитохром P450 при първо преминаване през черния дроб, като се формират един активен метаболит и други неактивни метаболити. Бионаличността на losartan е около 33%. Максималната плазмена концентрация на losartan се достига 1 час след приема, а на активния метаболит след 3-4 часа. Не се установяват клинично значими ефекти върху плазмената концентрация на losartan при едновременен прием с храна. След венозно или перорално приложение на losartan, около 14% от приложената доза се превръща в активен метаболит. След интравенозно приложение на ¹⁴C маркиран losartan или след перорално приложение, циркулиращата плазмена радиоактивност се дължи основно на losartan и на неговия активен метаболит. In vitro проучвания показват, че цитохром P4502C9 и 3A4 участват в метаболизирането на losartan. Минимално превръщане на losartan до неговия активен метаболит (по-малко от 1% от приетата доза, спрямо 14% от дозата при нормални обекти) е установено в около 1% от изследваните лица. Близко 99% от losartan и неговият активен метаболит се свързват с плазмените протеини, главно с албумина. Обемът на разпределение на losartan е 34 литра, а на активния метаболит е 12 литра. Тоталният плазмен клирънс на losartan е 600 ml/min, а този на активния метаболит е 50 ml/min. Те имат бъбречен клирънс 75 ml/min и съответно 25 ml/min. Когато losartan се прилага орално, около 4% от дозата се екскретира непроменена с урината и около 6% от дозата се екскретира с урината като активен метаболит. Losartan и неговият активен метаболит имат линейна кинетика при перорално приложение на дози до 200 mg. Времето на полуживот на losartan е около 2 часа, а на активния метаболит е около 9 часа. Екскретират се с урината и жлъчката. След перорално приложение на ¹⁴C маркиран losartan на хора, около 35% от радиоактивността се елиминира с урината и около 58% с изпражненията. При прилагане на losartan при пациенти с леко до умерено изразена алкохолна чернодробна цироза, серумните концентрации на losartan и на неговия метаболит са по-високи 5 и съответно 1,7 пъти, отколкото при здрави доброволци.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Изследванията за токсичност на единична доза показват относително ниска токсичност на losartan. Стойностите на LD₅₀ след орален прием са били 770 - 1000 mg/kg при мишки и 2000 - 3000 mg/kg при плъхове. След интраперитонеално приложение стойностите на LD₅₀ са били 400 mg/kg при мишки и 200 mg/kg при плъхове. Токсични дози losartan причиняват атаксия, понижена активност, тремор, кашави изпражнения и големи лезии на стомашно-чревния тракт. Не е наблюдаван леталитет при кучета, получавали увеличаващи се перорални дози от 20 до 320 mg/kg.

При изпитвания за хронична токсичност при плъхове losartan причинява саливация, безапетитие, забавено наддаване на тегло, леко намаляване на



еритроцитите и увеличаване на серумната урея. Патоморфологичната оценка показва леко намаляване на теглото на сърцето, без хистопатологични промени, лека хиперплазия на юкстагломерулните клетки и лека фокална ерозия на glandуларното стомахче.

Не е наблюдавано сигнификатно увеличение на карциногенността при плъхове след продължително прилагане на losartan, въпреки че при женските е имало леко увеличена честота на аденом на панкреаса.

Losartan не е причинил мутагенност при изследване на бактериалната обратна мутация със *Salmonella typhimurium*.

Не е бил установен свързан с лечението ефект върху репродуктивността при плъхове, макар че токсични дози от лекарството се свързват със сигнификантно намаляване на броя на corpora lutea, на имплантите и на живите фетуси.

Losartan няма тератогенен ефект при мишки и плъхове, но при плъхове е наблюдавана фетална и неонатална токсичност. При прилагане на losartan на бременни плъхове стадият на чувствителност е бил през 15-ия до 20-ия гестационен ден. Прилагането на лекарствения продукт през този период причинява лезии на бъбреците. Третирането на майката с losartan по време на лактация води до намаляване на теглото и на преживяемостта на малките и до промени в поведението им.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Манитол

Микрокристална целулоза

Кроскармелоза натрии

Повидон К-30

Магнезиев стеарат

Съдържание на филмовото покритие:

Хипромелоза 6

Титаниев диоксид (E 171)

Талк

Пропилен гликол

6.2. Несъвместимости

Не е приложимо

6.3. Срок на годност

3 (три) години от датата на производство.

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 25°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

6.5. Данни за опаковката

По 28 броя в банка от полиетилен.

По 1 банка в картонена кутия.



По 14 таблетки в блистер
По два блистера в кутия.

6.6. Препоръки при употреба

Лекарственият продукт не се използва след изтичане срока на годност, указан на опаковката.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

"Актавис" ЕАД,
ул. "Атанас Дуков" № 29
1407. София, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-8990/19.05.2004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ

19 Май 2004

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март 2008 г.

