

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

ГАРН 4884 / 15.05.09

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

КОЗАР 12,5 mg филмирани таблетки  
COZAAR<sup>®†</sup> 12.5 mg film-coated tablets

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка таблетка Cozaar 12,5 mg съдържа 12,5 mg лосартан (*losartan*) (като калиева сол).

Всяка таблетка Cozaar 12,5 mg съдържа 25,25 mg лактозаmonoхидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирани таблетки

Таблетка Cozaar 12,5 mg

Сини, овални филмирани таблетки с надпис 11 от едната страна и равни от другата страна.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1 Терапевтични показания**

- лечение на есенциална хипертония при възрастни и при деца и юноши на възраст 6-16 години.
- Лечение на бъбречно увреждане 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  $\geq 60$  години), когато лечение с ACE инхибитори не се счита за подходящо поради несъвместимост, особено кашлица, или противопоказание. Пациенти със сърдечна недостатъчност, които са стабилизираны с ACE 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.
- Намаление на риска от инсулт при пациенти с хипертония с левокамерна хипертрофия документирана с ЕКГ (вж. точка 5.1 Проучване LIFE,раса).

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Таблетките лосартан трябва да се приемат с чаша вода.

\* Запазена марка на E.I. du Pont de Nemours and Company, Wilmington, Delaware, U.S.A.



COZAAR може да се дава преди или след хранене.

#### Хипертония

Обичайната начална и поддържаща доза на COZAAR е 50 mg, един път дневно, за повечето пациенти. Максималният антихипертензивен ефект се постига три до шест седмици след започване на терапията. Някои пациенти могат да се повлият след повишаване на дозата до 100 mg един път дневно. COZAAR може да се прилага и с други антихипертензивни средства, особено с диуретици (напр. хидрохлортиазид).

#### Хипертензивни пациенти с диабет тип II с протеинурия > 0,5 g/ден

Обичайната начална доза е 50 mg веднъж дневно. Дозата може да се повиши до 100 mg веднъж дневно според повлияването на кръвното наврягане след първия месец от започването на лечението. COZAAR може да се прилага и с други антихипертензивни средства (напр диуретици, калциеви антагонисти, алфа- или бета-блокери и средства с централно действие) както и с инсулин и други често употребявани хипогликемични средства (напр сулфанилурейни, глитазонови препарати или глюкозидазни инхибитори).

#### Сърдечна недостатъчност

Обичайната доза Cozaar 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) до обичайната поддържаща доза от 50 mg един път дневно, според поносимостта на пациента.

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

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

#### 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).

#### Използване при педиатрични пациенти

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



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

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

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

Не се препоръчва при деца със скорост на гломерулна филтрация < 30 ml/min /1,73 m<sup>2</sup>, 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.

#### **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 бременност (вж. точка 4.4 и 4.6).

Кърмене (вж. точка 4.6).

Тежко чернодробно увреждане

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Свръхчувствителност:

**Ангиоедем.** Пациенти с анамнеза за ангиоедем (подуване на лицето, устните, гърлото и/или езика) трябва да бъдат непрекъснато наблюдавани (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 Cozaag, или да се използва по-ниска начална доза (вж. точка 4.2). Това се отнася и за деца.



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 2 тип с нефропатия, честотата на хиперкалемията е била по-висока в групата, лекувана с COZAAR, спрямо 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 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

Базирайки се на фармакокинетични данни, които показват значимо повишение на плазмени концентрации на losartan при пациенти с цироза, при пациенти с анамнеза за чернодробни 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 бъбрек се съобщава за повишение на кръвната urea и серумния креатинин; тези промени в бъбречната функция могат да бъдат обратими при прекратяване на лечението. Лосартан следва да се използва с повищено внимание при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен бъбрек.

#### Използване при педиатрични пациенти с увредена бъбречна функция

Лосартан не се препоръчва при деца със скорост на гломерулна филтрация < 30ml/min /1,73 m<sup>2</sup>, 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 (повишен 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.

#### 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 Losartan 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 съпроводящо 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.

**Галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит, глюкозо-галактозна малабсорбция**

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

**Бременност**

Лечение с лосартан не трябва да се започва по време на бременност. Освен в случаите, когато непрекъснато то лечение с лосартан се счита за крайно необходимо, планиращи бременност пациентки трябва да 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.

**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, аминостин: 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 карбокен-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 флувастатин (слаб инхибитор на CYP2C9).

Както при други медикаменти, които блокират ангиотензин II или неговите ефекти, съпровождащото приложение на други медикаменти, които задържат калия (например калий-съхраняващи диуретици: амилорид, триамтерен, спиронолактон) или могат да повишат нивата на калия (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, ацетилсалацилова 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 повишаване 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.

#### 4.6 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 рисък 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, олигохидрамнион;



забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също 5.3 'Предклинични данни за безопасност'). Ако през втория триместър на бременността се проведе лечение с лосартан, се препоръчва ехографски контрол на бъбречната функция и черепа.

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

#### Кърмене

Не е известно, дали losartan се екскретира в кърмата при хора. Лосартан обаче се екскретира в кърмата на кърмещи пътхове. Поради потенциалната възможност за нежелани реакции при кърмачето лосартан е противопоказан при кърмене (вж. точка 4.3).

#### **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 появят замайване и сънливост, особено при започване на лечението или при повишаване на дозата.

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

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).

В контролирани клинични изпитвания за основна хипертония при хипертензивни пациенти с левокамерна хипертрофия и хронична сърдечна недостатъчност както и при хипертония и захарен диабет тип 2 с бъбречно заболяване, най-често срещаната нежелана реакция е замайване.

#### Хипертония

В контролирани клинични изпитвания при основна хипертония с лосартан се наблюдават следните нежелани лекарствени реакции

##### *Нарушения на нервната система*

Чести: замайване, световъртеж

Нечести: сънливост, главоболие, нарушения на съня

##### *Сърдечни нарушения:*

Нечести: палпитации, стенокардия

##### *Съдови нарушения:*

Нечести: симптоматична хипотония (особено при пациенти с намален вътресъдов обем, напр. пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или провеждащи лечение с високи дози диуретици), свързани с дозата ортостатични ефекти, обрив.



**Стомащо-чревни нарушения:**

Нечести: коремна болка, упорит запек

**Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:**

Нечести: астения, умора, оток

**Хипертензивни пациенти с левокамерна хипертрофия**

В контролирани клинични изпитвания при хипертензивни пациенти с левокамерна хипертрофия се наблюдават следните нежелани лекарствени реакции:

**Нарушения на нервната система:**

чести: замайване

**Нарушения на лабиринта и ухoto:**

чести: световъртеж

**Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:**

чести: астения/умора

**Хронична сърдечна недостатъчност**

В контролирани клинични изпитвания с пациенти със сърдечна недостатъчност се наблюдават следните нежелани лекарствени реакции:

**Нарушения на нервната система:**

нечести: замайване, главоболие

редки: парестезия

**Сърдечни нарушения:**

редки: синкоп, предсърдно мъждене, цереброваскуларен инцидент

**Съдови нарушения:**

нечести: хипотония, включително ортостатична хипотония

**Респираторни, гръден и медиастинални нарушения:**

нечести: задух

**Стомащо-чревни нарушения:**

нечести: диария, гадене, повръщане

**Нарушения на кожата и подкожната тъкан:**

нечести: уртикария, сърбеж, обрив

**Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:**

нечести: астения/умора

**Хипертония и диабет тип 2 с бъбречно заболяване**

В контролирано клинично изпитване при пациенти с диабет тип 2 с протеинурия (проучване RENAAL, вж. точка 5.1) най-често наблюдаваните лекарственоосвързани нежелани реакции при лосартан са следните:

**Нарушения на нервната система:**

чести: замайване



**Съдови нарушения:**  
чести: хипотония

**Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:**  
чести: астения/умора

**Изследвания:**  
чести: хипогликемия, хиперкалиемия

При пациенти получавали лосартан следните нежелани реакции се срещат по-често отколкото при получавалите плацебо:

**Нарушения на кръвоносната и лимфна системи:**  
с неизвестна честота: анемия

**Сърдечни нарушения:**  
с неизвестна честота: синкоп, палпитации

**Съдови нарушения:**  
с неизвестна честота: ортостатична хипотония

**Стомаино-чревни нарушения:**  
с неизвестна честота: диария

**Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:**  
с неизвестна честота: болка в гърба

**Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:**  
с неизвестна честота: инфекции на пикочните пътища

**Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:**  
с неизвестна честота: грипоподобни симптоми

#### Постмаркетингов опит

В постмаркетингови условия са наблюдавани следните нежелани лекарствени реакции:

**Нарушения на кръвоносната и лимфна системи:**  
с неизвестна честота: Анемия, тромбоцитопения

**Нарушения на имунната система:**  
редки: свръхчувствителност: анафилактична реакция, ангиоедем, включително оток на ларинкса и глотика, причиняващи запушване на дихателните пътища и/или оток на лицето, устните, фаринкса и/или езика; при някои от тези пациенти ангиоедемът е наблюдаван в миналото във връзка с прилагането на други медикаменти, включително ACE инхибитори, васкулит, включително пурпурна на Henoch-Schonlein.

**Нарушения на нервната система:**  
с неизвестна честота: мигрена

**Респираторни, гръден и медиастинални нарушения:**  
с неизвестна честота: кашлица



**Стомащо-чревни нарушения:**  
с неизвестна честота: диария

**Хепато-билиарни нарушения:**  
редки: хепатит  
с неизвестна честота: аномалии в чернодробните функции

**Нарушения на кожата и подкожната тъкан:**  
с неизвестна честота: уртикария, сърбеж, обрив

**Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:**  
с неизвестна честота: миалгия, артрактура

**Нарушения на бъбреците:**

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)

**Изследвания:**

В контролирани клинични изпитвания клинично значими промени в стандартните лабораторни параметри рядко се свързват с прилагането на таблетки лосартан. Рядко има повишаване на ALT, като обикновено при прекратяване на лечението отклонението се нормализира. Хиперкалиемия (серумен калий > 5,5 mmol/l) имат 15 % от пациентите, участвали в клинични изпитвания при хипертония. В клинично изпитване, проведено с пациенти с диабет тип 2 с нефропатия, 9,9 % от пациентите, лекувани с таблетки лосартан получават хиперкалиемия > 5,5 mEq/l, както и 3,4 % от пациентите, третирани с плацебо (вж. точка 4.4, 'Електролитни нарушения').

В контролирано клинично изпитване с пациенти със сърдечна недостатъчност се съобщава за повишаване на кръвната урея и серумния калий.

Профилът на нежеланите реакции при пациенти в детската възраст е близък до наблюдавания при възрастни пациенти. Данните от педиатричната популация са ограничени.

#### 4.9 Предозиране

##### *Симптоми на интоксикация*

До момента няма опит с предозиране при хора. Най-вероятните симптоми, в зависимост от размера на предозиране, са хипотония, тахикардия, възможна брадикардия.

##### *Лечение на интоксикацията*

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 това трябва да се осъществи непрекъснато наблюдение на жизнените показатели.

При необходимост жизнените показатели следва да се коригират.

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

#### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА



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

### 5.1 Фармакодинамични свойства

**Losartan** е синтетичен перорален ангиотензин II рецепторите (тип AT<sub>1</sub>) 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 AT<sub>1</sub> 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 AT<sub>1</sub> 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 задържат, 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 AT<sub>1</sub>-рецептора, отколкото към AT<sub>2</sub>-рецептора. Активният метаболит е 1 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 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.

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



### Проучване LIFE

Проучването LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) 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 за прием ежедневно на лосартан 50 mg или един път дневно на атенолол 50 mg. Ако не се постигне целевата стойност на кръвното налягане ( $< 140/90 \text{ mmHg}$ ), се добавя първо хидрохлортиазид (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, агиотензин 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 понижаване на риска с 13,0 % ( $p=0.021$ , 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.

### *Rаса*

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. сърден 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.

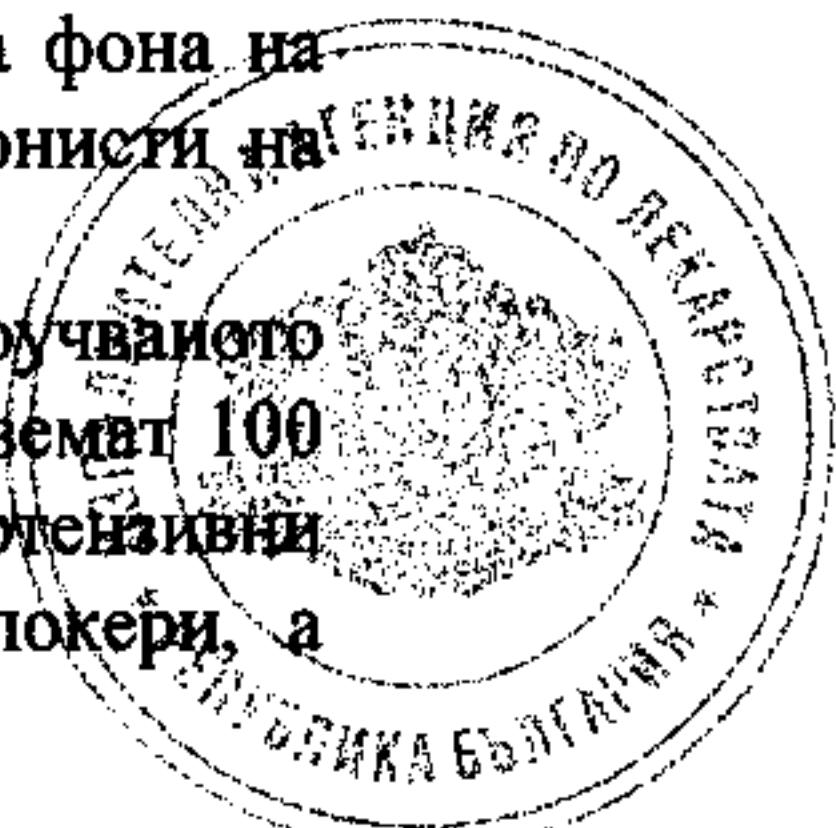
### Проучване RENAAL

Проучването RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM (non-insulin dependent diabetes mellitus) with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) е контролирано клинично проучване, проведено в целия свят с 1513 пациента с тип 2 диабет и протеинурия, със или без хипертония С лосартан са лекувани 751 Пациенти.

Целта на проучването е да демонстрира нефропротективния ефект на лосартан калий, по отношение на понижаването на кръвното налягане.

Пациенти с протеинурия и серумен креатинин от 1.3 до 3.0 mg/dL са били рандомизирани да получават COZAAR 50 mg веднъж дневно, при нужда титринан до постигане на отговор по отношение на кръвното налягане, или плацебо, на фона на конвенционална антихипертензивна терапия, без ACE инхибитори и антагонисти на агиотензин II.

Изследователите в проучването са били инструктирани да титрират проучването лечение до 100 mg веднъж дневно при необходимост; 72% от пациентите вземат 100 mg дневна доза през по-голямата част от времето. Други антихипертензивни продукти(диуретици, калциеви антагонисти, алфа или 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 проследявани за период до 4.6 години (средно 3.4 години).

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

Резултатите показват, че лечението с Лосартан (327 събития) в сравнение с плацебо (359 събития), води до 16.1% понижаване 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 значимо 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% понижаване на риска от бъбречна недостатъчност в крайна фаза ( $p=0.002$ ); 19.9% понижаване на риска за краен стадий бъбречна недостатъчност или смърт ( $p=0.009$ ); 21.0% понижаване на риска за удвояване на стойностите на серумния креатинин или краен стадий бъбречна недостатъчност ( $p=0.010$ ).

Честотата на свързания с всяка причина 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.

#### Проучване ELITE I и ELITE II

В 48-седмичното проучване ELITE при 722 пациенти със сърдечна недостатъчност (NYHA Class II-IV), не се наблюдава разлика между пациентите, лекувани с лосартан и лекувани 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 риск, не се потвърждава от следващото проучване ELITE II, което е описано по-долу.

При проучване ELITE II, лосартан 50 mg веднъж на ден (начална доза 12.5 mg, повишена до 25 mg и след това до 50 mg веднъж на ден) се сравнява с каптоприл 50 mg три пъти дневно (начална доза от 12.5 mg, повишена до 25 mg и след това до 50 mg три пъти дневно). Първичната крайна точка на това проспективно проучване е свързаната с всяка причина смъртност.

При това проучване 3 152 пациенти със сърдена недостатъчност (NYHA Class 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 причина смъртност. Първичната крайна точка не показва съществуване на статистически значима разлика между лосартан и каптоприл за понижаване на свързаната с всяка причина 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-ниската честота на кашлицата.

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

#### Педиатрична популация

#### Хипертония в педиатричната популация



Антихипертензивният ефект на Cozaar е установен в проучване, включващо 177 хипертензивни пациенти от педиатричната популация на възраст от 6 до 16 години с телесно тегло  $> 20 \text{ kg}$  и скорост на гломерулна филтрация  $> 30 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ . Пациентите с тегло  $> 20 \text{ kg}$  до  $< 50 \text{ kg}$  получават 2,5, 25 или 50 mg лосартан дневно, а пациентите с тегло  $> 50 \text{ kg}$  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. Връзката доза-отговор става особено явна при сравняване на групата на ниска доза с тази на средна доза (период I:  $-6,2 \text{ mmHg}$  срещу  $-11,65 \text{ mmHg}$ ), но отслабва, когато се сравнява средна доза с най-високата доза (период I:  $-11,65 \text{ mmHg}$  срещу  $-12,21 \text{ mmHg}$ ). Най-ниските проучени дози – 2,5 mg и 5 mg, съответстващи на средна дневна доза  $0,07 \text{ mg/kg}$  – 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 ( $6,70 \text{ mm Hg}$  средна доза срещу  $5,38 \text{ mmHg}$  висока доза).

Повишаването на междинните 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 детска възраст по отношение на намаляването на сърдечносъдовата заболяемост и смъртност също не са били предмет на оценка.

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. Пациентите имат документирана в историята протеинурия и скорост на гломерулна филтрация в размер на  $\geq 30 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$ . 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 плацибо ( $n=124$ ). Лосартан е даван в дози от  $0.7 \text{ mg/kg}$  до  $1.4 \text{ mg/kg}$  (до максимална доза от  $100 \text{ mg}$  на ден). Амлодипин е даван в дози от  $0.05 \text{ mg/kg}$  до  $0.2 \text{ mg/kg}$  (до максимална доза от  $5 \text{ mg}$  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  $-41.5\%$  ( $95\% \text{ CI} -29.9; -51.1$ ) срещу  $+2.4\%$  ( $95\% \text{ CI} -22.2; 14.1$ ) в амлодипин групата. Понижаването на систолното и диастолното налягане са по-големи в лосартан групата ( $-5.5/-3.8 \text{ mmHg}$ ) срещу амлодипин групата ( $-0.1/+0.8 \text{ mmHg}$ ). Не е описана сигнifikантна корелация между понижаването на протеинурията и кръвното налягане, обаче е възможно това понижение на кръвното налягане да е свързано до известна степен с понижение на протеинурията в третираната с лосартан група. Дългосрочните ефекти от понижение на протеинурия при деца не са били изучавани.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След орално приложение, losartan се абсорбира добре и претърпява ~~на първо~~ преминаване през черния дроб метаболизъм, като образува първоначален активен



метаболит - карбоксилна киселина и други неактивни метаболити. Системната бионаличност на таблетките losartan е приблизително 33%. Средната пикова концентрация на losartan и активния му метаболит се достига за 1 час и за 3-4 часа, съответно.

#### Разпределение

Както losartan, така и активният му метаболит, са ≥99% свързани с плазмените протеини, особено с албумините. Обемът на разпределение на losartan е 34 литра.

#### Биотрансформация

Около 14% от интравенозно или орално- приложената доза losartan, се конвертира в неговия активен метаболит. След оралното или интравенозното прилагане на <sup>14</sup>C-белязан losartan potassium, циркулиращата плазмена радиоактивност се дължи на losartan и активният му метаболит. Минимално конвертиране на losartan до активния му метаболит се наблюдава при един процент от изследваните пациенти.

Освен активният метаболит, се образуват и неактивни метаболити.

#### Елиминиране

Плазменият клирънс на losartan и активният му метаболит е съответно около 600 mL/min и 50 mL/min. Бъбречният клирънс на losartan и активният му метаболит е съответно около 74 mL/min и 26 mL/min. Когато losartan се прилага орално, около 4% от дозата се отделя непроменена в урината, а 6% от дозата се отделя като активен метаболит. Фармакокинетиката на losartan и активният му метаболит е линейна при орални дози losartan potassium до 200 mg.

След орално приложение, плазмените концентрации на losartan и активният му метаболит намаляват полиеекспоненциално като крайният елиминационен полуживот е съответно около 2 часа и 6-9 часа. При дозиране един път дневно със 100 mg нито losartan, нито неговият активен метаболит се натрупват значимо в плазмата.

За елиминирането на losartan допринасят както жлъчната, така и уринната екскреция. След перорална доза/венозно приложение на <sup>14</sup>C-белязан losartan при хора, се откриват около 35% / 43% от радиоактивността в урината и 58% / 50% във фекалиите.

#### Характеристики при различни пациентите

При пациенти в напреднала 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 някакви разлики.

При пациенти с лека- до средно-тежка алкохол-индуцирана чернодробна цироза, плазмените нива на лосартан и неговия активен метаболит след орално приложение 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 активният 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 0,77mg/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 стомашно-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**

Всяка таблетка съдържа следните помощни вещества:

микрокристална целулоза (E460)

лактозаmonoхидрат

прежелатинирано царевично нишесте

магнезиев стеарат (E572)

хидроксипропил целулоза (E463)

хипромелоза (E464)

Таблетките Cozaar 12,5 mg могат да съдържат също карнаубски восък (E 903), титаниев диоксид (E171), индиго кармин (E132) алуминиев оцветител.

Таблетките Cozaar 12,5mg съдържат калий в количество 1.06mg (0,027 mEq).

#### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

#### **6.3 Срок на годност**



3 години

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Блистер: Да се съхранява в оригиналната опаковка.

HDPE бутилка: Да се съхранява под 25°C. Да се съхранявайте в оригиналната бутилка.

#### **6.5 Данни за опаковката**

Cozaar 12,5 mg - PVC/PE/PVDC блистерни опаковки, покрити с алуминиево фолио, в опаковки от 7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 или 500 таблетки. HDPE бутилки от 100 таблетки.

Не всички видове могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Бул. "Н. Вапцаров" № 55

ЕКСПО 2000, ет. 1, източно крило, сектори Б1 И Б2, София

България

Телефон: 359 2 819 3737

Факс: 359 2 862 5196

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

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

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Март 2009 г.

