

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

RASOLTAN
РАЗОЛТАН

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	П-5156, 08.06.09
Одобрено:	37 / 19.05.09

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasoltan 50 mg film-coated tablets
Разолтан 50 mg филмирани таблетки.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество в една филмирана таблетка:

Една филмирана таблетка Rasoltan 50 mg съдържа лозартан калий (*losartan potassium*) 50.00 mg.

За пълния списък на помощните вещества виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Описание

Rasoltan 50 mg: бели, кръгли, биконвексни, филмирани таблетки с означение 3L от едната страна и с делителна черта.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Лечение на есенциална хипертония.
- Лечение на бъбречно увреждане при пациенти с хипертония и диабет тип II, с протеинурия $\geq 0,5$ g/дневно, като част от антихипертензивното лечение.
- Лечение на хронична сърдечна недостатъчност (при пациенти ≥ 60 години), когато лечението с АСЕ инхибитори е невъзможно, поради непоносимост (главно кашлица) или противопоказания. Пациенти със сърдечна недостатъчност, които са стабилизирани с АСЕ инхибитор, не би трябвало да бъдат прехвърляни на лечение с лозартан. Пациентите трябва да са с левокамерна фракция на изтласкване $\leq 40\%$ и трябва да са стабилизирани чрез лечение на хроничната сърдечна недостатъчност.
- Намаляване на риска от инсулт при пациенти с артериална хипертония и левокамерна хипертрофия, установено чрез ЕКГ (виж т. 5.1).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Rasoltan филмирани таблетки трябва да се приема с чаша вода, независимо от храненето.

Артериална хипертония:

Обичайната начална и поддържаща доза при повечето пациенти е 50 mg еднократно дневно. Максималният антихипертензивен ефект се достига 3-6 седмици след началото на лечението. При някои пациенти може да се постигне допълнителен ефект чрез повишаване на дозата до 100 mg дневно (сутрин).

Rasoltan може да се прилага едновременно с други антихипертензивни лекарствени продукти и по-специално с диуретици (като хидрохлоротиазид).

Хипертония при деца:

Има ограничени данни относно ефективността и безопасността при приложение на лозартан при деца и подрастващи на възраст от 6 до 16 години за лечение



хипертония (виж т. 5.1). Налице са ограничени фармакокинетични данни при деца с хипертония на възраст над един месец (виж т. 5.2).

За децата, които могат да поглъщат таблетки, препоръчителната доза е 25 mg еднократно дневно при тегло >20 - <50 кг. В изключителни случаи дозата може да бъде повишена до максимално 50 mg еднократно дневно. Дозата трябва да се коригира според ефекта по отношение на артериалното налягане.

При тегло >50 кг, обичайната доза е 50 mg еднократно дневно. В изключителни случаи дозата може да бъде повишена до максимално 100 mg еднократно дневно. Дози над 1,4 mg/kg (или над 100 mg) дневно не са изследвани при педиатрични пациенти.

Лозартан не се препоръчва при деца на възраст под 6 години, тъй като наличните данни за приложение при тази група пациенти са ограничени.

Той не се препоръчва и при деца с гломерулна филтрация <30 ml/min/1,73 m², поради липса на данни.

Лозартан не се препоръчва също така и при деца с чернодробно увреждане (виж т. 4.4).

Хипертоници с диабет тип II и протеинурия $\geq 0,5$ g/дневно:

Обичайната начална доза е 50 mg еднократно дневно. Дозата може да бъде повишена до 100 mg еднократно дневно въз основа на отговора на артериалното налягане след едномесечно лечение. Rasoltan може да се прилага едновременно с други антихипертензивни лекарствени продукти (диуретици, калциеви антагонисти, алфа-или бета-блокери, централно действащи медикаменти), както и с инсулин и други хипогликемизиращи средства (сулфанилурейни, глитазони и глюкозидазни инхибитори).

Сърдечна недостатъчност:

Обичайната начална доза на Rasoltan при пациенти със сърдечна недостатъчност е 12,5 mg еднократно дневно. Дозата трябва да се повишава постепенно на едноседмични интервали (напр. 12,5 mg дневно, 25 mg дневно, 50 mg дневно), до обичайна поддържаща доза от 50 mg еднократно дневно, ако се понася добре от пациента.

Намаляване риска от инсулт при пациенти с артериална хипертония и левокамерна хипертрофия, установено чрез ЕКГ:

Обичайната начална доза е 50 mg еднократно дневно. Ниска доза хидрохлоротиазид може да се добави и/или дозата на Rasoltan може да се повиши до 100 mg еднократно дневно в зависимост от отговора на артериалното налягане.

Употреба при пациенти с намален вътресъдов обем обем:

При пациенти с намален вътресъдов обем (напр. лекувани с високи дози диуретици), началната доза трябва да бъде 25 mg еднократно дневно.

Дозирание при пациенти с увредена бъбречна функция или на хемодиализа:

При пациентите с увредена бъбречната функция или при такива на хемодиализа не се налага корекция на началната доза.

Дозирание при пациенти с увредена чернодробна функция:

При пациентите с увредена чернодробна функция е препоръчително използването на по-ниски от обичайните дози. Няма опит от приложението на лозартан при пациенти с тежко увредена чернодробна функция, поради което неговото приложение при такива пациенти е противопоказно (виж т. 4.3 и 4.4).



Пациенти в напреднала възраст:

Въпреки че може да се обсъди начално лечение с 25 mg при пациенти над 75 години, обикновено не се налага корекция на дозата при пациенти в напреднала възраст.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното или към някое от помощните вещества (виж т. 4.4 и 6.1).
- Втори и трети триместър на бременността (виж т. 4.4 и 4.6).
- Тежко чернодробно увреждане.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свръхчувствителност

Ангиоедем. Пациенти с анамнеза за ангиоедем (оток на лицето, устните, езика, глотиса и/или ларинкса) трябва да бъдат внимателно проследявани (виж т. 4.8).

Хипотония и електролитен/воден дисбаланс

Симптоматична хипотония, особено след приложение на първа доза и след повишаване на дозата, може да настъпи при пациенти, които са с намалено водно и натриево съдържание, резултат на форсирана диуретична терапия, диетичен режим с ограничение на готварската сол, диария и повръщане. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди започване на лечение с Rasoltan или неговата начална доза трябва да бъде намалена. Това е валидно и при приложение при деца.

Електролитен дисбаланс

Трябва да се има предвид, че нарушение на електролитното равновесие е често при пациенти с бъбречна недостатъчност, със или без диабет. В едно клинично проучване върху пациенти с диабет тип II и нефропатия, случаите на хиперкалиемия са били по-чести в групата, лекувана с лозартан, в сравнение с плацебо групата. Поради това е необходимо внимателно проследяване на плазмените концентрации на калий и на креатининовия клирънс, особено при пациенти със сърдечна недостатъчност и креатининов клирънс между 30 и 50 ml/min.

Не се препоръчва едновременното приложение на калий съхраняващи диуретици, калиеви добавки и калий съдържащи заместители на готварската сол едновременно с лозартан.

Увредена чернодробна функция

Фармакокинетичните данни показват значително повишаване на плазмените концентрации на лозартан при пациенти с цироза. Поради това е необходимо приложението на по-ниски дози при пациенти с анамнеза за чернодробно увреждане. Няма терапевтичен опит от приложението на лозартан при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност. Поради това лозартан не трябва да се прилага на такива пациенти.

Не се препоръчва също така и приложение на лозартан при деца с чернодробно увреждане.

Увредена бъбречна функция

Има съобщения за нарушение в бъбречната функция, включително и бъбречна недостатъчност (особено при пациенти, чиято бъбречна функция е зависима от ренин-ангиотензин-алдостероновата система, напр. такива с тежка сърдечна недостатъчност или съществуваща бъбречна дисфункция). Тези нарушения са резултат от инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Както и при други лекарствени продукти, които повлияват РААС и тук е възможно да се наблюдава повишаване на стойностите на серумните урея и креатинин при пациенти



двустранна стеноза на бъбречните артерии или при стеноза на артерията на единствен бъбрек. Тези промени в бъбречната функция обикновено са обратими след прекратяване на терапията. Лозартан трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с двустранна стеноза на бъбречните артерии или при стеноза на артерията на единствен бъбрек.

Използване при педиатрични пациенти с увредена бъбречна функция

Лозартан не се препоръчва при деца със степен на гломерулна филтрация $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, тъй като няма достатъчно данни относно такава употреба.

Необходим е периодичен контрол на бъбречната функция по време на терапия с лозартан. Това е особено задължително в случаите, когато лозартан се прилага при наличие на други състояния (треска, дехидратация), увеличаващи вероятността от увреждане на бъбречната функция.

Не се препоръчва едновременното приложение на лозартан и АСЕ-инхибитори, тъй като е установено увреждане на бъбречната функция при съвместната им употреба.

Бъбречна трансплантация

Няма опит по отношение приложението на лозартан при пациенти с неотдавнашна бъбречна трансплантация.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациентите с първичен алдостеронизъм по принцип не се повлияват от лечение с антихипертензивни медикаменти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Поради това приложението на лозартан при такива пациенти не се препоръчва.

Коронарно и мозъчно-съдово увреждане

Тежката хипотония може да предизвика развитието на миокарден инфаркт или инсулт при пациенти с исхемични сърдечно-съдови и мозъчно-съдови заболявания.

Сърдечна недостатъчност

При пациенти със сърдечна недостатъчност, със или без наличие на бъбречно увреждане, съществува (както и при други медикаменти, повлияващи РААС) риск от настъпване на тежка артериална хипотония и бъбречна недостатъчност (често остра). Няма достатъчен терапевтичен опит с приложението на лозартан при пациенти със сърдечна недостатъчност и придружаваща тежка бъбречна недостатъчност, при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (NYHA клас IV), както и при пациенти със сърдечна недостатъчност и симптоматични животозастрашаващи аритмии. Поради тази причина лозартан трябва да се прилага с повишено внимание при тези групи пациенти. Повишено внимание е необходимо и при едновременното приложение на лозартан и бета-блокери.

Аортна и митрална стеноза, хипертрофична кардиомиопатия

Както и другите вазодилататори, така и лозартан трябва да се използват много внимателно при пациенти с аортна и митрална стеноза и хипертрофична кардиомиопатия.

Бременност

Лечение с ангиотензин рецепторни блокери не трябва да се започва по време на бременност. Ако продължаване на вече провеждаща се терапията с ангиотензин рецепторен блокер се смята за наложително, пациентките, планиращи бременност, трябва да бъдат прехвърлени на друго алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност по време на бременност. Ако се установи бременност, лечението с ангиотензин рецепторни блокери трябва да се



преустанови незабавно и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (виж т. 4.3 и 4.6).

Други предупреждения

Както е установено и за АСЕ инхибиторите, лозартан и другите ангиотензинови антагонисти са по-слабо ефективни за понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти в сравнение с нечернокожи, най-вероятно поради високата честота на разпространение на ниско ренининова хипертония при чернокожите.

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

Едновременната употреба на лозартан с други антихипертензивни продукти води до взаимно усилване на техния ефект. Едновременната употреба на лозартан с други медикаменти, предизвикващи понижаване на артериалното налягане, като трициклични антидепресанти, антипсихотици, baclofene, amifostine може да повиши риска от развитие на хипотония.

Лозартан се метаболизира предимно от цитохром Р450 (СYP) 2С9 до активния карбокси-ацид метаболит. В клинично проучване е установено, че fluconazole (инхибитор на СYP2С9) намалява превръщането до активен метаболит с около 50%. Установено е, че едновременната употреба на лозартан и рифампицин (индуктор на метаболизиращите ензими) води до 40% редуциране на плазмената концентрация на активния метаболит. Клиничното значение на този ефект не е установено. Не е установена промяна в концентрациите при едновременно лечение с флувастатин (слаб инхибитор на СYP2С9).

Както и при другите медикаменти, блокиращи ангиотензин II или неговите ефекти, едновременната употреба с лекарствени продукти, задържащи калия (калий-съхраняващи диуретици: амилорид, триамтерен, спиронолактон), повишаващи калиевите нива (хепарин), калиеви добавки или калий съдържащи заместители на готварската сол, може да предизвика повишаване на серумния калий. Такива лекарствени комбинации не се препоръчват.

Има съобщения за обратимо покачване на литиевите концентрации и литиевата токсичност при едновременното приложение на АСЕ-инхибитори и литий. Наблюдавани са също така много редки случаи на литиева токсичност при едновременната употреба на литий с ангиотензин II рецепторни антагонисти. При налагащо се едновременно приложение на литиеви продукти и лозартан е необходимо често проследяване на серумното ниво на лития.

Нестероидните противовъзпалителни средства /НСПВС/ (включително селективните СОХ-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози и неселективни НСПВС) могат да намалят антихипертензивния ефект на ангиотензин II антагонистите. При някои пациенти с увредена бъбречна функция, които са лекувани с нестероидни противовъзпалителни средства, едновременната употреба на ангиотензин II антагонисти може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително развитие на остра бъбречна недостатъчност и покачване на серумния калий. Тази комбинация трябва да се прилага с повишено внимание, особено при пациенти в напреднала възраст. Необходимо е пациентите да бъдат адекватно хидратирани и периодично проследявани по отношение на бъбречна функция.



4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. 4.4). Употребата на ангиотензин II рецепторните антагонисти по време на втория и третия триместър на бременността е противопоказна (вж. 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след прилагане на ACE-инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни. Въпреки това не може да се изключи известно повишаване на риска. Докато не се получат данни от контролирани епидемиологични проучвания относно риска при употреба на ангиотензин II рецепторните антагонисти, се приема че рискът е подобен на този при употребата на ACE инхибиторите. Ако въпреки това, продължаване на терапията с ангиотензин II рецепторните антагонисти се смята за наложителна, пациентките планиращи бременност трябва да бъдат прехвърлени на алтернативна антихипертензивна терапия, която е с установен профил на безопасност при използване по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с ангиотензин II рецепторните антагонисти трябва да се преустанови незабавно и, ако е подходящо да се започне алтернативно лечение.

Установено е, че приложението на ангиотензин II рецепторните антагонисти по време на втория и третия триместър на бременността е свързано с фетотоксичност (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, хипоплазия на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (вж. т. 5.3)

Ако след втория триместър на бременността се установи експозиция на ангиотензин II рецепторните антагонисти, необходимо е провеждане на ултразвуково наблюдение за контрол на бъбречната функция и развитието на черепа.

Новородени, чиито майки са приемали ангиотензин II рецепторните антагонисти, трябва да бъдат наблюдавани внимателно за поява на хипотония (вж. т. 4.3 и 4.4).

Кърмене

Тъй като няма информация относно употребата на лозартан в периода на кърмене, Rasoltan не се препоръчва за употреба в този период, като се предпочита използването на алтернативна терапия с по-добре установен профил на безопасност, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изследвания за установяване на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак трябва да се вземе под внимание, че в началото на лечение с антихипертензивни медикаменти, както и при увеличаване на тяхната доза или при едновременна употреба на алкохол, може да се наблюдава кратковременна поява на замаяност и сънливост, която би могла да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани в зависимост от честотата на тяхната проява по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), не чести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), много редки ($\leq 1/10\ 000$), неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

В контролирани клинични изследвания за лечение на есенциална хипертония с левокамерна хипертрофия, хронична сърдечна недостатъчност



хипертония и диабет II тип с бъбречно засягане най-честият страничен ефект е бил замаяност.

Хипертония

В контролирани клинични изпитвания за лечение на есенциална хипертония с лозартан са съобщени следните нежелани събития:

Нарушения на нервната система

Чести: замаяност, световъртеж.

Не чести: сомнолентност, главоболие, нарушение на съня.

Сърдечни нарушения

Не чести: палпитации, ангина пекторис.

Съдови нарушения

Не чести: симптоматична хипотония (особено при пациенти с намален вътресъдов обем, напр. пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или на лечение с високи дози диуретици), дозо-зависими ортостатични ефекти, обрив.

Стомашно-чревни нарушения

Не чести: коремни болки, обстипация.

Общи нарушения

Не чести: астения, умора, едем.

Хипертоници с левокамерна хипертрофия

В контролирано клинично изпитване за лечение на хипертоници с левокамерна хипертрофия са съобщени следните нежелани събития:

Нарушения на нервната система

Чести: замаяност.

Нарушения на ухото и лабиринта

Чести: световъртеж.

Общи нарушения

Чести: астения, умора.

Хронична сърдечна недостатъчност

В контролирано клинично изпитване за лечение на пациенти със сърдечна недостатъчност са съобщени следните нежелани събития:

Нарушения на нервната система

Не чести: замаяност, главоболие.

Редки: парестезии.

Сърдечни нарушения

Редки: синкоп, предсърдно мъждене, мозъчно-съдов инцидент.

Съдови нарушения

Не чести: хипотония, включително ортостатична хипотония.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Не чести: диспнея.

Стомашно-чревни нарушения

Не чести: диария, гадене, повръщане.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Не чести: уртикария, сърбеж, обрив.

Общи нарушения

Не чести: астения, умора.



Хипертозия и диабет тип II с бъбречно увреждане

В контролирано клинично изпитване за лечение на пациенти с диабет тип II и протеинурия (проучването RENAAL, виж. т. 5.1) са съобщени следните нежелани събития при употребата на лозартан:

Нарушения на нервната система

Чести: замаяност.

Съдови нарушения

Чести: хипотония.

Общи нарушения

Чести: астения, умора.

Изследвания

Чести: хипогликемия, хиперкалиемия.

Следните нежелани събития са наблюдавани по-често при пациенти получаващи лозартан в сравнение с плацебо:

Нарушения на кръвта и лимфната система

Неизвестна честота: анемия.

Сърдечни нарушения

Неизвестна честота: синкоп, палпитации.

Съдови нарушения

Неизвестна честота: ортостатична хипотония.

Стомашно-чревни нарушения

Неизвестна честота: диария.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Неизвестна честота: болки в гърба.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Неизвестна честота: инфекции на пикочните пътища.

Общи нарушения

Неизвестна честота: грипо-подобни симптоми.

Пост-маркетингови наблюдения

Следните нежелани събития са съобщени в пост-маркетинговия период:

Нарушения на кръвта и лимфната система

Неизвестна честота: анемия, тромбоцитопения.

Нарушения на имунната система

Редки: свръхчувствителност: анафилактоидни реакции, ангиоедем включващ оток на ларинкса и глотиса, предизвикващ обструкция на респираторните пътища и/или оток на лицето, устните, фаринкса, езика. При някои от тези пациенти е имало анамнеза за предишен епизод на ангиоедем, предизвикан от приложението на други медикаменти, като ACE-инхибитори. Васкулит, включително пурпура на Schönlein-Henoch.

Нарушения на нервната система

Неизвестна честота: мигрена.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Неизвестна честота: кашлица.



Стомашино-чревни нарушения

Неизвестна честота: диария.

Хепато-билиарни нарушения

Редки: хепатит.

Неизвестна честота: нарушения на чернодробната функция.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Неизвестна честота: уртикария, сърбеж, обрив.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Неизвестна честота: миалгия, артралгия.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

При рискови пациенти са съобщени промени в бъбречната функция, в това число и бъбречна недостатъчност, като резултат от инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Тези промени в бъбречната функция вероятно са обратими след прекратяване на терапията.

Изследвания

В контролирани клинични изследвания, клинично значими промени в стандартните лабораторни показатели рядко са били свързани с приложението на лозартан. Рядко е наблюдавано повишаване на ALT, обикновено обратимо след спиране на лечението. Хиперкалиемия (серумен калий >5,5 mmol/l) е установена в 1,5% от хипертониците, включени в клинични изследвания. В клинично проучване на пациенти с диабет тип II и нефропатия, 9,9% от пациентите третирани с лозартан са развили хиперкалиемия, спрямо 3,4% третирани с плацебо.

Докладвано е повишение на кръвната урея, серумния креатинин и калия в контролирано клинично проучване.

Данните при педиатричната популация са ограничени. Предполага се, че профилът на проява на нежелани събития при децата е подобен на този при възрастните.

4.9. Предозиране

Симптоми на интокикация

Засега няма опит с предозиране при хора. Най-вероятните симптоми, зависими от степента на предозиране, са хипотония, тахикардия, възможна брадикардия.

Лечение при интокикация

Мерките зависят от времето, изминало след приема на медикамента и тежестта на симптомите. На първо място трябва да се стабилизира циркулацията. При перорален прием на медикамента трябва да се проведат мерки за намаляване на абсорбцията (активен въглен) и за ускоряване на елиминирането, поддържане на основните жизнени функции и корекция на дехидратацията, електролитното равновесие и хипотонията.

Нито лозартан, нито неговият активен метаболит могат да бъдат отстранени чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: C09CA01

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II рецепторни антагонисти.

Losartan е орален, ангиотензин II рецепторен инхибитор (тип AT1).

Механизъм на действие

Ангиотензин II (получаващ се от ангиотензин I под действието на ангиотензин конвертирация ензим - ACE, кининаза II) е мощен вазоконстриктор, основен



вазоактивен хормон на системата ренин-ангиотензин и важен фактор в патофизиологичния механизъм на артериалната хипертония. Той стимулира също така и секрецията на алдостерон от надбъбречната кора. Losartan и неговият основен активен метаболит блокират вазоконстрикторния 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 пресорния ефект на ангиотензин II (както и на ангиотензин I). Доза от 100 mg намалява пресорния 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.

Изследвания при хипертония:

В контролирани клинични проучвания еднократното дневно приложение на losartan при пациенти с лека до умерена есенциална хипертония предизвиква сигнификантна редукция на систолното и диастолно кръвно налягане. Измерване на стойностите на кръвното налягане 24 часа след дозиране, спрямо тези 5-6 часа след дозиране, показват продължително редуциране на кръвното налягане за период от 24 часа. Антихипертензивният ефект е съответствал на естествения циркаден ритъм. Понижението на кръвното налягане към края на дозовия интервал е било 70-80% от това, наблюдавано 5-6 часа след прилагане на дозата. Спирането на приложението на losartan при хипертоници не е предизвикало рязко покачване на кръвното налягане (rebound феномен). Независимо от значителното намаляване на кръвното налягане, прилагането на losartan не е оказало клинично значим ефект върху сърдечната честота.

Лозартан е еднакво ефективен при мъже и жени, както и при по-млади (под 65 години) и при по-възрастни (над 65 години) хипертоници.



Проучване LIFE

Проучването LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE)) е рандомизирано, тройно-сляпо, активно контролирано изследване при 9193 хипертоници с ЕКГ документирана левокамерна хипертрофия, на възраст от 55 до 80 години (средно 67). Пациентите са били рандомизирани да получават 50 mg losartan или 50 mg atenolol еднократно дневно. В случай, че така не се е постигнало желаното понижаване на кръвното налягане (<140/90), първо е прибавян hydrochlorothiazide 12,5 mg и при нужда след това е увеличавана дозата на losartan или atenolol на 100 mg веднъж дневно. При необходимост, за да се достигне желаното понижаване на артериалното налягане, са прибавяни и други антихипертензивни медикаменти, с изключение на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II антагонисти или бета-блокери. Средното време на проследяване е било 4,8 години.

Първичният краен показател на проучването е сбор от сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност, измерено чрез редуцията на общата честота на настъпване на сърдечно-съдова смърт, инсулт и миокарден инфаркт. Кръвното налягане се е понижило сигнификантно в еднаква степен и в двете групи. Лечението с losartan е довело до понижаване на риска с 13,0% ($p=0,021$, 95% доверителен интервал 0,77-0,98), спрямо atenolol за пациентите, при които е достигнат първичният краен показател. Лечението с losartan е намалило риска от инсулт с 25% спрямо atenolol ($p=0.001$, 95% доверителен интервал 0,63-0,89). Честотата на кардиоваскуларна смърт и миокарден инфаркт не са се различавали значимо между двете групи.

Rasa

В проучването LIFE чернокожите пациенти, лекувани с losartan, са имали по-висок риск от сърдечно-съдова болестност и смъртност, измерен със съставния краен показател от комбинираната честота на сърдечно-съдова смърт, инсулт и миокарден инфаркт, в сравнение с чернокожите хипертоници лекувани с atenolol. Поради това резултатите от проучването LIFE не са приложими при чернокожи пациенти 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 широкомащабно, рандомизирано, плацебо-контролирано, двойно-сляпо проучване, включващо 1513 пациенти с диабет тип II и протеинурия (751 от тях лекувани с losartan). Целта на изследването е била да се демонстрира ренопротективния ефект на losartan, достигащ и надминаващ благоприятния ефект, дължащ се само на контрола на кръвното налягане.

Пациенти с протеинурия и серумен креатинин от 1,3 до 3,0 mg/dl са били рандомизирани да получават losartan 50 mg веднъж дневно и титриран според стойностите на кръвното налягане или плацебо на фона на конвенционална антихипертензивна терапия, без АСЕ инхибитори и ангиотензин II антагонисти. Изследователите са били инструктирани да коригират дозата на изследваното лекарство до 100 mg веднъж дневно при необходимост; 72% от пациентите са взимали 100 mg дневно по времето, през което са получавали проучваното лекарство. Други антихипертензивни лекарства (диуретици, калциеви антагонисти, алфа- или бета-блокери и централно действащи средства) е можело да се прибавят при необходимост и в двете терапевтични групи. Пациентите са проследявани за период до 4,6 години (средно 3,4 години).



Първичен краен показател за проучването е съставният от настъпването на едно от следните събития – удвояване на серумния креатинин, краен стадий бъбречна недостатъчност (нужда от диализа или трансплантация) или смърт.

Резултатите показват, че лечението с losartan (327 събития) спрямо плацебо (359 събития), дава 16,1% намаление на риска ($p=0,022$) за пациенти, при които настъпва събитие, включено в съставния краен показател. За следните индивидуални и комбинирани компоненти на първичния краен показател резултатите също показват значимо намаление на риска в групата, лекувана с losartan: 25,3% намаление на риска за удвояване на серумния креатинин ($p=0,006$); 28,6% намаление на риска за краен стадий бъбречна недостатъчност ($p=0,002$); 19,9% намаление на риска за краен стадий бъбречна недостатъчност или смърт ($p=0,009$); 21,0% намаление на риска за удвояване на серумния креатинин или краен стадий бъбречна недостатъчност ($p=0,010$). Честотата на настъпване на смърт, независимо от причините, не е била значимо различна в двете терапевтични групи.

В това проучване losartan като цяло е бил добре поносим, за което говори сходната честота на прекъсване на терапията поради нежелани събития, спрямо плацебо.

Проучвания ELITE I и ELITE II

В 48 седмичното проучване ELITE при пациенти ($n=722$) със сърдечна недостатъчност (NYHA клас II-IV), не е наблюдавана разлика по отношение на основния краен показател - персистираща бъбречна недостатъчност, между пациентите, лекувани с losartan и тези, лекувани с captopril. Неочакваната находка от по-благоприятен ефект на losartan по отношение на намаляване риска от смърт спрямо captopril, наблюдаван в проучването ELITE I, не е потвърдено в дефинитивното изпитване ELITE II, описано по-долу.

В проспективно клинично проучване на пациенти със сърдечна недостатъчност (ELITE II) ефектите върху смъртността на losartan 50 mg веднъж дневно (начална доза 12,5 mg, титрирана до 25 mg и 50 mg веднъж дневно) са сравнявани с captopril 50 mg три пъти дневно (начална доза от 12,5 mg, титрирана до 25 mg и 50 mg три пъти дневно). В това проучване 3152 пациенти със сърдечна недостатъчност (NYHA клас II-IV) са проследени в продължение на приблизително две години (средно 1,5 години), за да се оцени дали losartan е по-ефективен от captopril за намаляване на общата смъртност. Основният краен показател показва статистически незначителна разлика между losartan и captopril за намаляване на общата смъртност (17,7% за losartan и 15,9% за captopril, $p=0,16$).

И в двете контролирани клинични проучвания на пациенти със сърдечна недостатъчност, поносимостта и профилът на безопасност при losartan са били подобри от тези при captopril, оценени чрез значително по-ниската честота на спиране на терапията в резултат на нежелани реакции и значително по-ниската честота на кашлицата.

Хипертония при педиатрични пациенти

Антихипертензивният ефект на losartan е оценен в клинично изпитване, включващо 177 хипертензивни педиатрични пациенти на възраст от 6 до 16 години с телесно тегло >20 kg и степен на гломерулна филтрация >30 ml/min/1,73m². Пациентите с тегло >20 kg и >50 kg са получавали 12,5, 25 или 50 mg losartan дневно, а пациентите с тегло над 50 kg са получавали 50 или 100 mg losartan дневно. В края на третата седмица, приложението на losartan е намалено по дозо-зависим метод. Като цяло е получен дозов отговор. Дозо-зависимата връзка е била по-ясна в групата с ниска доза, в сравнение с групата с междинно дозиране (период I: $-11,65$ mmHg спрямо $-11,65$ mmHg), но е намаляла при сравнение на групата с междинно дозиране и тази с висока доза (период I: $-11,65$ mmHg спрямо $-12,21$ mmHg). Най-ниските



изследвани дози от 2,5 mg и 5 mg, кореспондиращи на средна дневна от 0,07 mg/kg, не са показали трайна антихипертензивна ефективност.

Тези резултати са били потвърдени по време на период II на проучването, при който пациентите са били рандомизирани да продължат приема на losartan или на плацебо, след триседмично лечение. Различията в повишаването на кръвното налягане, сравнено с плацебо, са били най-големи в групата с междинно дозиране (6,70 mmHg средна доза, спрямо 5,38 mmHg висока доза). Повишаването на диастоличното налягане е било еднакво при пациентите получаващи плацебо и при тези продължаващи приема на losartan в най-ниска доза във всяка група. Това също предполага, че най-ниските дози нямат значим антихипертензивен ефект.

Ефектите при дълготрайно приложение на losartan върху растежа, пубертета и общото развитие не са проучвани. Дългосрочната ефикасност на антихипертензивното лечение с лозартан в детска възраст по отношение на намаляването на сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност също не са били предмет на оценка.

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 P450C9 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) 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.

Фармакокинетиката на losartan е проучвана при 50 хипертензивни педиатрични пациенти на възраст >1 месец до <16 години, след еднократно дневно перорално приложение на 0,54 до 0,77 mg/kg losartan.

Резултатите показват, че активният метаболит се образува от losartan във всички възрастови групи. Резултатите показват приблизително еднакви фармакокинетични параметри за losartan след перорално приложение при всички възрастови групи.



по-голяма степен се наблюдават различия във фармакокинетичните параметри на метаболита.

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 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 typhimurum*.

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

Целулоза, микрокристална

Кроскармелоза натрий

Повидон К-30

Магнезиев стеарат

Съдържание на филмовото покритие:

Хипромелоза

Титанов диоксид (Е 171)

Талк

Пропилен гликол

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

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, една банка в картонена кутия.

По 14 таблетки в блистер, два блистера в опаковка.

По 10 таблетки в блистер, три блистера в опаковка.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

"Актавис" ЕАД,

ул. "Атанас Дуков" № 29

1407, София, България

Тел. ++359 2 9321762; ++359 2 9321771

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

№20040233/19.05.2004

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА
ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

19.05.2004

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Май 2009

