

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт

Lozap[®] 12.5
Lozap[®] 25
Lozap[®] 50
Lozap[®] 100

| | |
|--|--------------------|
| МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО | |
| Приложение към разрешение за употреба № 11-14149-52 | 17.08.06 |
| 102/08.08.06 | <i>[Signature]</i> |

2. Количествен и качествен състав

Лекарствено вещество:

Lozap[®] 12.5: Losartan potassium 12,5 mg във всяка филмирана таблетка.

Lozap[®] 25: Losartan potassium 25 mg във всяка филмирана таблетка.

Lozap[®] 50: Losartan potassium 50 mg във всяка филмирана таблетка.

Lozap[®] 100: Losartan potassium 100 mg във всяка филмирана таблетка.

Помощни вещества: виж т. 6.1.

3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки.

Външен вид:

Lozap[®] 12.5: бели или почти бели, овални, лещовидни филмирани таблетки.

Lozap[®] 25: бели или почти бели, кръгли, лещовидни филмирани таблетки с делителна черта от едната страна.

Lozap[®] 50: бели или почти бели, овални, лещовидни филмирани таблетки с делителна черта от двете страни, с размери 11,0 x 5,5 mm.

Lozap[®] 100: бели или почти бели, овални, лещовидни филмирани таблетки с делителна черта от двете страни, с размери 14,0 x 7,0 mm.

4. Клинични данни

4.1. Показания

Lozap е показан за лечение на хипертония.

Lozap е показан за лечение на сърдечна недостатъчност, ако е преценено, че лечението с ACE инхибитор не е подходящо. Преминаването на Lozap не се препоръчва при пациенти със сърдечна недостатъчност, стабилизирани чрез лечение с ACE инхибитор.



4.2. Дозировка и начин на употреба

Хипертония

За повечето пациенти началната и поддържаща доза е 50 mg веднъж дневно. Максимален антихипертоничен ефект се постига 3-6 седмици от началото на лечението. Увеличаване на дозата до 100 mg веднъж дневно може да е полезно при някои пациенти. За пациенти, които имат намален вътресъдов обем (напр. тези, които са лекувани с високи дози диуретици), началната препоръчителна доза е 25 mg веднъж на ден (виж. 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба). При пациенти в напреднала възраст и при пациенти с бъбречно увреждане, включително и пациенти на диализа, не е необходимо приспособяване на началната доза. По-ниска доза трябва да се има предвид при пациенти с чернодробно увреждане в анамнезата (виж. 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба). Lozar може да бъде прилаган заедно с други антихипертензивни средства.

Сърдечна недостатъчност

При пациенти със сърдечна недостатъчност началната доза е 12,5 mg веднъж на ден. Дозата трябва да бъде титрирана на интервали от една седмица (т.е. 12,5 mg дневно за първата седмица, 25 mg дневно за втората седмица, 50 mg дневно за третата седмица) до обичайната поддържаща доза от 50 mg веднъж на ден, според толерантността на пациента.

Lozar може да се приема с и без храна.

4.3. Противопоказания

Lozar е противопоказан при пациенти, които са чувствителни към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества.

Lozar не трябва да се прилага по време на бременност и кърмене.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Свръхчувствителност: Ангиоедема (Виж 4.8 Нежелани лекарствени реакции)

Хипотензия и електролитен/флуиден дисбаланс

При пациенти с намален вътресъдов обем (напр. тези, които са лекувани с високи дози диуретици) може да се появи симптоматична хипотензия. Тези състояния трябва да бъдат овладени преди приложението на Lozar или да бъде назначена по-ниска начална доза (виж. 4.2. Дозировка и начин на употреба).

Електролитният дисбаланс е често срещан при пациенти с увредена бъбречна функция с или без диабет и е необходимо да се коригира. При клинично проучване, при пациенти с диабет тип II и протеинурия, честотата на хиперкалемия е била по-висока в групата, лекувана с продукт, съдържащи losartan, отколкото в плацебо-групата.



независимо от това само малък брой пациенти са прекъснали лечението поради хиперкалемия.

Нарушена чернодробната функция

Въз основа на фармакокинетичните данни, които показват значително увеличени плазмени концентрации на losartan при пациенти с цироза, на пациенти с чернодробни увреждания в анамнезата трябва да се назначава по-ниска доза (виж 4.2 Дозировка и начин на употреба и 5.1./5.2. Фармакодинамични/Фармакокинетични свойства).

Нарушена бъбречна функция

Като следствие от инхибирането на ренин-ангиотензиновата система, са докладвани изменения на бъбречната функция, включително бъбречна недостатъчност, при чувствителни пациенти. Възможно е тези изменения в бъбречните функции да са обратими след спиране на лечението.

Други лекарствени продукти, влияещи върху ренин-ангиотензиновата система, могат да повишат серумните нива на уреята и на креатинина при пациенти с билатерална стеноза на бъбречната артерия или стеноза на бъбречната артерия на единия бъбрек. Подобни данни са публикувани за losartan-съдържащи лекарствени продукти. Тези изменения на бъбречната функция могат да бъдат обратими след спиране на лечението.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

При клинични фармакокинетични изследвания не са установени клинично значими лекарствени взаимодействия с хидрохлортиазид, дигоксин, варфарин, циметидин, фенобарбитал, кетоконазол и еритромицин. Рифампицин и флуконазол понижават нивата на активните метаболити. Клиничните последици от тези лекарствени взаимодействия не са изучени.

Антихипертензивният ефект на losartan може да се усили при едновременно приложение с други антихипертензивни средства.

Подобно на други продукти, блокиращи ангиотензин II или неговите ефекти, едновременното прилагане на калий съхраняващи диуретици (например спиронолактон, триамтерен, амилорид), калиеви добавки или съдържащи калий заместители на сол, може да предизвиква повишаване на серумната концентрация на калий (при тези пациенти е необходимо да се следи нивото на калия).

Подобно на другите антихипертензивни средства, антихипертензивният ефект на losartan може да бъде отслабен от индометацин - нестероидно противовъзпалително средство.



4.6. Бременност и кърмене

Употреба по време на бременност

Установено е, че losartan potassium предизвиква нежелани ефекти при ембриони и новородени малки на плъхове. Тези нежелани ефекти включват намалено телесно тегло, по-висока смъртност и/или бъбречна токсичност. Освен това, в млякото на женски плъхове са установени значими нива на losartan и неговия активен метаболит. Съгласно резултатите от фармакокинетичните изследвания, тези данни се обясняват с прилагането на лекарствения продукт в късния период на бременността и по време на кърмене.

Въпреки, че няма опит с прилагане на Lozar при бременни жени, изследванията с losartan potassium върху животни показват ембрионални и неонатални уреждания и смърт. Предполагаемият механизъм е фармакологично медиран чрез повлияване на ренин-ангиотензиновата система. Бъбречна перфузия на плода, зависеща от развитието на ренин-ангиотензиновата система, при хора започва във втори триместър; следователно рискът за плода се увеличава, ако Lozar се прилага през втория или третия триместър на бременността.

Ако лекарствени продукти, влияещи директно върху ренин-ангиотензиновата система, се използват във втори и трети триместър от бременността, са възможни увреждания и дори смърт на развиващия се ембрион. Лечението с Lozar трябва да бъде спряно възможно най-бързо след установяване на бременността.

Употреба по време на кърмене

Не е известно дали losartan се екскретира в човешкото мляко. В млякото на плъхове обаче са доказани значими нива на losartan и на активния метаболит. Поради възможността от потенциални нежелани ефекти върху кърмачето, необходимо е да се реши, в зависимост от важността на този продукт за майката, дали да бъде преустановено кърменето или употребата на лекарствения продукт.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Поради възможността от появата на световъртеж, особено в началото на лечението, лекарственият продукт може да повлияе неблагоприятно дейностите, изискващи повишено внимание, координация на движенията и бързо вземане на решения (напр. шофиране, работа с машини и във височини).

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Losartan обикновено се понася добре; нежеланите реакции, като правило, са леки и преходни и не изискват прекъсване на лечението. Общата честота на нежеланите реакции, предизвикани от лекарствени продукти, съдържащи losartan, е сравнима с тази при плацебо.

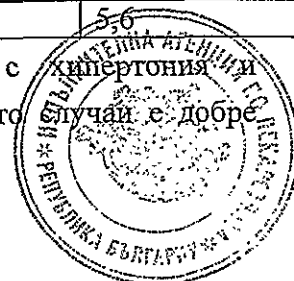


Клинични изследвания при пациенти с есенциална хипертония показват, че виенето на свят е единствената нежелана лекарствена реакция, свързана с продукта, която е наблюдавана по-често, отколкото при плацебо и е докладвана при повече от един процент от пациентите. Дозо-зависими ортостатични ефекти са наблюдавани при по-малко от 1% от пациентите. Рядко е докладвано за обриви и честотата им при клинични изследвания е по-ниска, отколкото при плацебо.

При двойно-слепи, контролирани клинични изследвания, при пациенти с есенциална хипертония, следните нежелани лекарствени реакции, които могат да се обяснят с прилагането на losartan съдържащи лекарствени продукти, са наблюдавани при по-малко от 1% от пациентите, въпреки че не е доказана причинно-следствена връзка с прилагането на лекарствения продукт (класифицирани в съответствие с дефинираните в базата данни MedDRA органични системи)

| Органични системи, съгласно MedDRA | Losartan съдържащ продукт (n=2085) Честота (%) | Плацебо (n=535) Честота (%) |
|--|---|--------------------------------|
| <i>Общи разстройства и в мястото на приложение</i> | | |
| Астения/умора | 3,8 | 3,9 |
| Болка в гърдите | 1,1 | 2,6 |
| Едем/подуване | 1,7 | 1,9 |
| <i>Сърдечно-съдова система</i> | | |
| Палпитации | 1,0 | 0,4 |
| Тахикардия | 1,0 | 1,7 |
| <i>Храносмилателна система</i> | | |
| Диария | 1,9 | 1,9 |
| Абдоминална болка | 1,7 | 1,7 |
| Диспепсия | 1,1 | 1,5 |
| Гадене | 1,8 | 2,8 |
| <i>Скелетна мускулатура и съединителна тъкан</i> | | |
| Болка в гърба | 1,6 | 1,1 |
| Мускулни спазми | 1,0 | 1,1 |
| <i>Нервна система</i> | | |
| Вертиго | 4,1 | 2,4 |
| Главоболие | 14,1 | 17,2 |
| <i>Психично състояние</i> | | |
| Безсъние | 1,1 | 0,7 |
| <i>Дихателна система, гръден кош и медиастиnum</i> | | |
| Кашлица | 3,1 | 2,6 |
| Назална конгестия | 1,3 | 1,1 |
| Фарингит | 1,5 | 2,6 |
| Увредена функция на параназалните синуси | 1,0 | 1,3 |
| Инфекции на горните дихателни пътища | 6,5 | 5,6 |

При контролирани клинични изследвания, при пациенти с хипертония и левокамерна хипертрофия, продуктът, съдържащ losartan, в повечето случаи е добре



понасян. Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции, които могат да се свържат с приложението на лекарствения продукт, включват замаяност, астения/умора и вертиго.

При контролирани клинични проучвания на пациенти със сърдечна недостатъчност, като правило продуктът, съдържащ losartan, е добре понасян. Най-често срещаните нежелани реакции, които могат да се свържат с приложението на продукта, са замаяност и хипотензия. Нежеланите лекарствени реакции са типични и очаквани при тази популация.

При контролирано клинично изследване на пациенти с диабет тип II и протеинурия, продуктът, съдържащ losartan, в повечето случаи е добре понасян. Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции, които могат да се свържат с приложението на продукта, включват астения/умора, замаяност, хипотензия и хиперкалемия (виж т. 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба, Хипотензия и електролитен/флуиден дисбаланс).

След предлагането на лекарствения продукт на пазара са наблюдавани следните допълнителни нежелани лекарствени реакции (класифицирани в съответствие с дефинираните в базата данни MedDRA органични системи):

Имунна система: анафилактични реакции, рядко васкулит, включително Henoch-Shönlein purpura. Ангиоедем (включително оток на ларинкса и глотиса, водещ до обструкция на дихателните пътища и/или подуване на лицето, фаринкса и/или езика) е докладван рядко. При някои от тези пациенти ангиоедем се е появявал в миналото, във връзка с приложението на други лекарствени продукти, включително ACE инхибитори.

Черен дроб и жлъчка: хепатит (рядко е докладван), отклонения в чернодробните функции.

Кръв и лимфатична система: анемия.

Скелетна мускулатура, съединителна тъкан и кости: миалгия.

Нервна система: мигрена.

Кожна и подкожни тъкани: уртикария, пруритус.

Дихателна система, гръден кош и медиастриум: кашлица.

Данни от лабораторни изследвания

При клинични изследвания на пациенти с есенциална хипертония, сериозни отклонения от стандартните лабораторни параметри са наблюдавани рядко. Хиперкалемия (калий в серума > 5,5 mmol/l) се появява при 1,5% от пациентите в клинични изследвания на хипертония. При клинични изследвания, проведени при пациенти с диабет тип II и протеинурия, хиперкалемия развиват 9,9% от пациентите, лекувани с продукт, съдържащ losartan, респективно 3,4% от пациентите, получавали плацебо (виж т. 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба, Хипотензия и електролитен/флуиден дисбаланс). Рядко е наблюдавано



повишаване на ALT стойностите и тяхната промяна обикновено е регистрирана след прекъсване на лечението. Докладвано е увеличаване на уреята в кръвта. Тези изменения обикновено са обратими след прекратяване на приема на лекарствения продукт.

4.9. Предозиране

Значителна смъртност е наблюдавана при мишки и плъхове след орално приложение на 1000 mg/kg (3000 mg/m²) и 2000 mg/kg (11800 mg/ m²) (500 и 1000* пъти препоръчаната максимална дневна доза за хора) съответно.

* на базата на пациенти с тегло 50 кг

Данните за предозиране при хора са ограничени. Най-вероятните прояви на предозиране включват хипотония и тахикардия, брадикардия може да се появи поради парасимпатикова (вагусова) стимулация. Ако се появи симптоматична хипотензия, трябва да се назначи поддържащо лечение.

Нито losartan, нито неговия активен метаболит могат да бъдат елиминирани чрез хемодиализа.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични данни

Фармакотерапевтична група:

Антихипертензивно средство, ангиотензин-II рецепторен антагонист.

АТС код: C09CA01

Механизъм на действие:

Losartan е орален ангиотензин II рецепторен (тип AT1) антагонист. Ангиотензин II се свързва с AT1 рецепторът, който се намира в много тъкани (напр. гладката мускулатура на съдовете, надбъбречните жлези, бъбреците и сърцето) и предизвиква някои важни биологични реакции, включващи вазоконстрикция и отделяне на алдостерон. Ангиотензин II също стимулира пролиферацията на клетките на гладките мускули. Въз основа на свързването и фармакологичните биоанализи losartan се свързва селективно с AT1-рецептор. Losartan и неговият фармакологично активен метаболит карбоксилова киселина (E-3174) блокират, както *in vitro* така и *in vivo*, всички физиологично значими действия на ангиотензин II, независимо от източника и пътя на синтез.

Прекъсването на негативната обратна връзка на ангиотензин II върху секрецията на ренин, по време на употребата на losartan, води до повишаване на активността на плазмения ренин. Увеличаването на активността на плазмения ренин води до увеличаване на плазменото ниво на ангиотензин II. Антихипертензивното действие на losartan и понижената плазмена концентрация на алдостерон се запазват дори и при това повишено ниво на ангиотензин II, което показва ефикасността на блокадата на ангиотензин II рецептора.



Losartan се свързва с AT1 рецептора селективно и не се свързва, нито блокира други рецептори на хормони или йонни канали, важни за кардиоваскуларната регулация. В допълнение, losartan не инхибира АСЕ (кининаза II) ензимът, който е отговорен за разграждането на брадикинин. Следователно, ефектите, които не са свързани пряко с блокадата на AT1 рецептора, такива като: усилване на медираните от брадикинин ефекти или предизвикване на отоци (losartan 1,7%, плацебо 1,9%,) не са свързани с losartan.

Losartan действа, като блокира отговора към ангиотензин I и ангиотензин II, без да влияе на отговора към брадикинин, находка, която съответства на специфичния механизъм на действие на losartan. Обратно, АСЕ-инхибиторите блокират отговора към ангиотензин I и усилват отговора към брадикинин, без да повлияват отговора към ангиотензин II, така се осъществява фармакодинамичното различие между losartan и АСЕ-инхибиторите.

При недиабетни пациенти с хипертония и протеинурия прилагането на losartan potassium значително редуцира протеинурията, частичната екскреция на албумин и IgG. Losartan поддържа скоростта на гломерулната филтрация и редуцира фракцията на филтрация. Като цяло losartan предизвиква намаляване на серумната пикочната киселина (обикновено < 0,4mg/dl), което е трайно при продължителна терапия.

Losartan не влияе върху автономните рефлексии и няма съществено влияние върху плазмения норадреналин.

Дози от 25 mg и 50 mg losartan при пациенти с лявокамерна недостатъчност, имат позитивен хемодинамичен и неврохормонален ефект, характеризиращ се с повишен сърдечен индекс и намалено белодробно капилярно налягане, системно съдово съпротивление, средно системно артериално налягане и сърдечната честота и с понижени нива на алдостерон и норадреналин в кръвообращението. При тези пациенти честотата на случаите на хипотензия е дозо-зависима. Lozar е еднакво ефективен при мъже и жени, при по-млади (на възраст под 65 години) и при пациенти в напреднала възраст (над 65 години) с хипертония. Въпреки, че Lozar има антихипертензивно действие при всички раси, подобно на други лекарствени продукти, влияещи на ренин-ангиотензиновата система, при чернокожи пациенти отговорът на монотерапията с losartan, като средна стойност, е по-слаб отколкото при не-чернокожи пациенти.

Ако Lozar се прилага едновременно с тиазиден тип диуретици, действието им се наслабва.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение losartan се абсорбира добре и претърпява first-pass метаболизъм, образувайки активен метаболит карбоксилова киселина и други неактивни метаболити. Системната бионаличност на таблетки losartan е приблизително



Средна пикова концентрация на losartan и неговия активен метаболит се достига, съответно за 1 час и за 3-4 часа. Няма клинично значим ефект върху профила на плазмената концентрация на losartan, когато се прилага със стандартизирана храна.

Разпределение

Повече от 99% от losartan и неговият активен метаболит се свързват с плазмените протеини, предимно с албумин. Обемът на разпределение на losartan е 34 литра. Изследванията върху плъхове са показали, че преминаването на losartan през кръвно-мозъчната бариера е незначително

Биотрансформация

Около 14% от интравенозно или перорално приложената доза losartan се превръща в активен метаболит. След перорално и интравенозно прилагане на ¹⁴C-белязан potassium losartan, циркулиращата в плазмата радиоактивност се дължи главно на losartan и неговия активен метаболит. Минимално превръщане на losartan до активния метаболит се наблюдава при около 1% от изследваните пациенти.

Освен активният метаболит се образуват и неактивни метаболити, които включват два главни метаболита, образуващи се чрез хидроксилиране на страничната бутилова верига и един второстепенен - N-2 тетразол глюкоронид.

Елиминиране

Плазменният клирънс на losartan е около 600 ml/min, а този на неговия активен метаболит е 50 ml/min. Бъбречният клирънс на losartan е около 74 ml/min, а този на активния му метаболит – 26 ml/min. При перорално прилагане на losartan приблизително 4% от дозата се отделя в непроменена форма с урината, докато около 6% от дозата се отделя с урината като активен метаболит. Фармакокинетиката на losartan и неговия активен метаболит е линейна при дози до 200 mg potassium losartan, приемани перорално.

След перорално приложение, плазмените концентрации на losartan и неговия активен метаболит намаляват полиекспоненциално, с крайно време на полуживот съответно около 2 часа за losartan и 6-9 часа за активния метаболит. Нито losartan, нито активният метаболит се натрупват в плазмата при прилагане на дози от 100 mg, веднъж дневно.

Както жлъчката, така и уринната екскреция допринасят за елиминирането на losartan и неговите метаболити. След перорална доза от ¹⁴C-белязан losartan при хора, 35% от радиоактивността се открива в урината, докато 58% се откриват във фекалиите.

Характеристики при пациенти

След перорално приложение при пациенти с лека до средно тежка алкохолна цироза на черния дроб, плазмената концентрация на losartan е 5 пъти по-висока, а тази на активния метаболит – 1,7 пъти по-висока, отколкото наблюдаваните при младимиже доброволци.



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

5.3. Предклинични данни за безопасност

При предклиничните изследвания не са установени канцерогенен или мутагенен ефект.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

| Помощни вещества | Количество | | | |
|----------------------------|------------|-----------|----------|-----------|
| | Lozap 12.5 | Lozap 25 | Lozap 50 | Lozap 100 |
| Cellulose microcristalline | 0,0525 g | 0,0400 g | 0,0800 g | 0,1600 g |
| Manitol | 0,0250 g | 0,0250 g | 0,0500 g | 0,1000 g |
| Crospovidone | 0,0050 g | 0,0050 g | 0,0100 g | 0,0200 g |
| Colloidal anhydrous silica | 0,0010 g | 0,0010 g | 0,0020 g | 0,0040 g |
| Talc | 0,0020 g | 0,0020 g | 0,0040 g | 0,0080 g |
| Magnesium stearate | 0,0020 g | 0,0020 g | 0,0040 g | 0,0080 g |
| White Sepifilm 752 | 0,00495 g | 0,00595 g | 0,0079 g | 0,0138 g |
| Macrogol 6000 | 0,00005 g | 0,00005 g | 0,0001 g | 0,0002 g |

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са установени.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

6.5. Данни за опаковката

1. Блистер Al/Al фолио, указание за употреба, картонена кутия.
2. Блистер от PVC/PVDC/Al фолио, указание за употреба, картонена кутия.

Съдържание на 1 опаковка:

30, 60 или 90 филмирани таблетки

6.6. Препоръки при употреба

За перорално приложение.



7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

ZENTIVA a.s.,

Hlohovec, Slovak Republic

8. Регистрационен № в регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ

**9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт
(подновяване на разрешението)**

Дата на последна редакция на текста: 120505

