

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КОЗАР 2,5 mg/ml прах и разтворител за перорална суспензия

COZAAR 2.5 mg/ml powder and solvent for oral suspension

26.02.09

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяко саше прах за перорална суспензия доставя 500 mg лосартан калий (*losartan potassium*). След приготвяне всеки милилинър суспензия съдържа 2,5 mg лосартан калий.

Едно бутилка пригответа суспензия (200 ml) съдържа 500 mg лосартан калий.

### *Помощни вещества:*

Всеки милилитър суспензия съдържа 0,296 mg метилхидроксибензоат, 0,041 mg пропилхидроксибензоат, 50,6 mg сорбитол и 1,275 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Прах и разтворител за перорална суспензия

Бял до почти бял прах.

Разтворителят представлява мътна, безцветна течност.

## 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 заболяване при възрастни 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 инхибитори на ангиотензин конвертиращ ензим (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 изтласкане  $\leq 40\%$  и трябва да бъдат стабилизираны с лечение на хроничната сърдечна недостатъчност.
- Намаляване на риска от инсулт при хипертензивни пациенти с левокамерна хипертрофия документирана с ЕКГ (вж точка 5.1 Проучване LIFE, реса).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Хипертония

Обичайната начална и поддържаща доза при повечето пациенти е 50 mg едневно. Максималният антихипертензивен ефект се постига 3-6 седмици след започване на



лечението. При някои пациенти може да има допълнително благоприятен ефект от повишаване на дозата до 100 mg един път дневно (сутрин).  
Лосартан може да се прилага с други антихипертензивни средства, особено с диуретици (напр. хидрохлортиазид).

#### Хипертония при педиатрични пациенти

Използва се при деца и подрастващи (възраст 6 до 16 години):

Данните относно ефективността и безопасността на лосартан при деца и юноши на възраст 6-16 години при лечение на хипертония (вж. точка 5.1) са ограничени. Съществуващите фармакокинетични данни при хипертензивни деца на възраст над един месец (вж. точка 5.2) са ограничени.

Препоръчителната начална доза при пациенти >20 до <50 kg е 0,7 mg/kg един път дневно (до 25 mg общо, в изключителни случаи, където се изискват таргетни дози над 25 mg, максималната доза е 50). Дозата следва да бъде коригирана според повлияването на кръвното налягане.

При пациенти >50 kg, обичайната доза е 50 mg един път дневно. В изключителни случаи 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.

За пациенти, които могат да приемат таблетки се предлага и тази лекарствена форма

#### Педиатрични пациенти

Лосартан не се препоръчва при деца под 6 години поради недостатъчните данни за безопасност и/или ефикасност при тази група пациенти.

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

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

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

Обичайната начална доза е 50 mg един път дневно. Дозата може да се повиши до 100 mg един път дневно според повлияването на кръвното налягане след първия месец от започването на лечението. Лосартан може да се прилага с други антихипертензивни средства (напр. диуретици, блокери на калциевите канали, алфа- или бета-блокери и централно действащи продукти), както и с инсулин и други често използвани хипогликемични средства (напр. Сулфанилурейни продукти, глитазони и гликозидазни инхибитори).

#### Сърдечна недостатъчност

Обичайната начална доза лосартан 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.

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

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

#### Специални популации

#### Използване при пациенти с понижен вътресъдов обем:

При пациенти с намален вътресъдов обем (напр. лекувани с диуретици във високи дози), трябва да се обмисли 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 трябва да се обмисли прилагането 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 пациенти в старческа възраст

Макар че при пациенти на възраст над 75 години, трябва да се обмисли започване на лечението с доза от 25 mg, обикновено при пациенти в старческа възраст не се налага корекция на дозата.

#### Прилагане на перорална суспензия

Преди употреба разклатете добре затворената бутилка лосартан перорална суспензия. Натиснете буталото на диспенсера докрай надолу към накрайника на диспенсера. Поставете диспенсера в адаптера на бутилката с лекарство докато между бутилката и адаптера се получи здрава връзка. При свързани диспенсер, адаптер и бутилка, обърнете целия комплект обратно. Издърпайте буталото, за да изтеглите лекарството от бутилката в диспенсера. Върнете целия комплект в изправено положение. Свалете диспенсера и приложете лекарството. Поставете обратно оригиналната капачка на бутилката.

За начина на приготвяне вижте точка 6.6.

Лосартан може да се прилага със или без храна.

### **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 4.6).
- 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 непосредствено проследявани (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, ограничение на приема на сол с храната, диария или повръщане. Тези състояния следва да бъдат коригирани преди приложението на лосартан, или да се използва по-ниска начална доза (вж. точка 4.2). Това се отнася и за деца на възраст 6-16 години.

#### Електролитен дисбаланс

Електролитен дисбаланс се наблюдава често при пациенти с бъбречно увреждане със или без диабет, и трябва да бъде коригиран. В клинично проучване <sup>при пациенти с диабет тип 2 с нефропатия, честотата на хиперкалиемия е по-висока в групата лекувани с лосартан в сравнение с групата на плацебо (вж. точка 4.8). Поради това стойността на плазмените</sup>



концентрации на калий, както и креатининовия клирънс трябва да бъдат внимателно проследявани, особено при пациенти със сърдечна недостатъчност и креатининов клирънс 30-50 ml/min.

Едновременното прилагане на калий-съхраняващи диуретици, калиеви хранителни добавки и солеви заместители съдържащи калий и лосартан не се препоръчва (вж. точка 4.5).

#### Чернодробно увреждане

Според фармакокинетичните данни, които показват значимо повишение на плазмените концентрации на лосартан при пациенти с цироза, при пациенти с анамнеза за чернодробно увреждане трябва да се обмисли прилагането на по-ниска доза. Няма лечебен опит 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).

#### Бъбречно увреждане

В резултат от потискане на системата ренин-ангиотензин, се съобщава за промени в бъбречната функция, 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 бъбрец се съобщава за повишение на кръвната урея и serumния креатинин; тези промени в бъбречната функция могат да бъдат обратими при прекратяване на лечението. Лосартан следва да се използва с повишено внимание при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен бъбрец.

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

Лосартан не се препоръчва при деца със скорост на гломерулна филтрация  $< 30 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ , поради липса на 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 (повищена температура, дехидратация), които биха могли да увредят бъбречната функция.

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

#### Бъбречна трансплантація

Няма опит с пациенти с неотдавнашна бъбречна трансплантація.

#### Първичен хипералдостеронизъм

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм обикновено не се повлияват от антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез потискане на системата ренин-ангиотензин. Поради това използването на лосартан не се препоръчва.

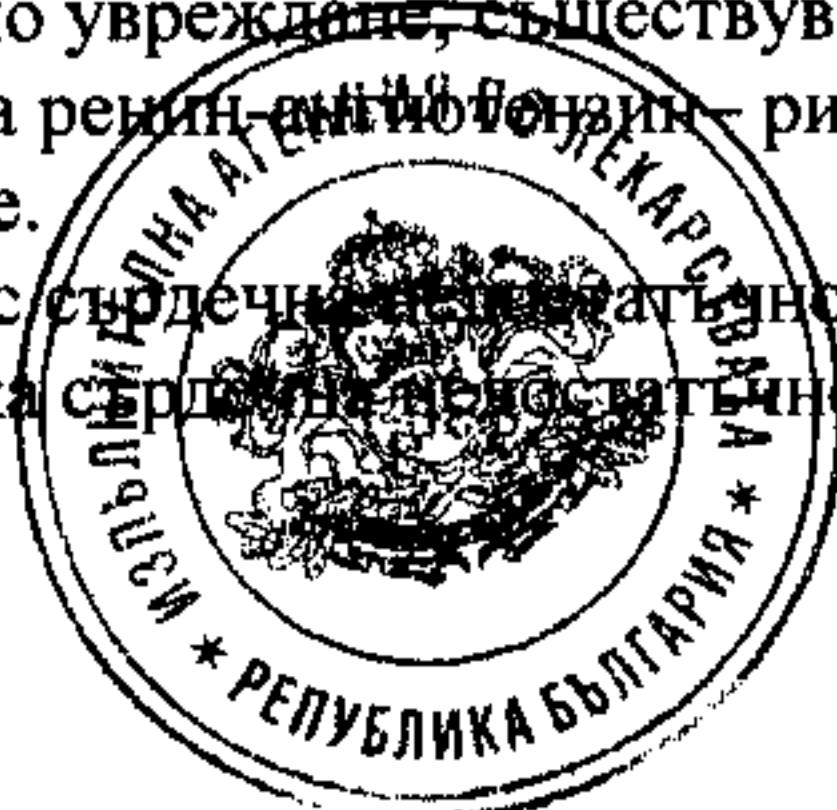
#### Коронарно сърдечно заболяване и мозъчно-съдова болест

Както при всеки антихипертензивен продукт, прекомерното понижение на кръвното налягане при пациенти с исхемична сърдечно-съдова болест и цереброваскуларна болест може да причини инфаркт на миокарда или инсулт.

#### Сърдечна недостатъчност

При пациенти със сърдечна недостатъчност, със или без бъбречно увреждане, съществува – както и при други лекарствени продукти 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 животозаstraшаващи сърдечни аритмии. Поради това лосартан трябва да се използва внимателно при тези групи пациенти. Комбинацията от лосартан и бета-блокер трябва да се използва внимателно (вижте 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.

#### Бременност

Лечение с лосартан не трябва да се започва по време на бременност. Освен в случаите, когато непрекъснато лечение с лосартан се счита за крайно необходимо, пациентки планиращи бременност 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 при понижаване на кръвното налягане при черната раса в сравнение с останалите раси, вероятно поради по-широко разпространение на състояния с нисък ренин в популацията хипертоници от черната раса.

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

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

#### Непоносимост на сорбитол/фруктоза

Разтворителят съдържа сорбитол. Пациенти с рядко срещани наследствени проблеми на фруктозна непоносимост не трябва да приемат този продукт.

#### Метилхидроксибензоат и пропилхидроксибензоат.

Могат да причинят алергични реакции (възможно късни).

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

Други антихипертензивни средства могат да повишат хипотензивното действие на лосартан. Едновременното използване с други вещества, които могат да причинят понижаване на кръвното налягане, като нежелана реакция (като трициклични антидепресанти, антипсихотики, баклофен, аминостин), може да повиши риска от хипотония.

Лосартан се метаболизира основно чрез цитохром P450 (CYP) 2C9 до активен метаболит под формата на карбоксилна киселина. В клинично изпитване е установено, че флуканозол (инхибитор на CYP2C9) понижава експозицията на активния метаболит с приблизително 50%. Установено е, че едновременното лечение с лосартан и рифампицин (индуктор на метаболитни ензими) дава 40% понижение на плазмената концентрация на активния метаболит. Клиничното значение на този ефект не е известно. Не се установява разлика в експозицията при едновременно лечение с флувастиatin (слаб инхибитор на CYP2C9).

Както при други лекарствени продукти, които блокират ангиотензин II или неговите ефекти, едновременно прилагане с други лекарствени продукти, които задържат калий (например калий-съхраняващи диуретици: амиодарон, триамтерен, спиронолактон) или могат да повишат нивата на калий (напр. хепарин), хранителни добавки или солеви заместители съдържащи калий, може да доведе до повишаване на серумния калий. Съпроводяща лечение се препоръчва.



Има съобщения за обратимо повишение на серумните концентрации и токсичност на литий при едновременно прилагане на литий и ACE инхибитори. Съобщава се и за много редки случаи с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Едновременното прилагане на литий и лосартан трябва да се предприема внимателно. Ако тази комбинация е крайно необходима, при едновременно прилагане се препоръчва наблюдение на серумните нива на литий.

Когато ангиотензин II антагонисти се прилага едновременно с НСПВС (т.е. селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози и неселективни НСПВС), може да се появи отслабване на антихипертензивния ефект. Едновременното прилагане 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 повишиване на серумния калий, особено при пациенти с предходно незадоволителна бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага внимателно, особено в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да се има предвид проследяване на бъбречната функция след започване на съпътстващо 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 данни за риск от тератогенност след експозицията на 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 при този клас лекарствени продукти биха могли да съществуват подобни рискове. Освен в случаите, когато непрекъснато лечение с AIIRA се счита за крайно необходимо, пациентки планиращи бременност 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, олигохидрамниоза, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също точка 5.3).

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 трябва да са под непрекъснат контрол за хипотония.

##### **Кърмене**

Не е известно дали лосартан се екскретира в кърмата. Лосартан, обаче, се екскретира в млякото на кърмещи пълхове. 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. При шофиране или работа с машини обаче, трябва да се има предвид, че макар и рядко, при провеждане на антихипертензивно лечение може да се появи замърсане на видимостта, особено при започване на лечението или при повишиване на дозата.



#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Лосартан е оценяван в следните клинични изпитвания:

- В контролирани клинични изпитвания с приблизително 3 300 възрастни пациенти на възраст 18 и повече години с есенциална хипертония
- В контролирани клинични изпитвания с 9 193 пациенти с хипертония на възраст 55 до 80 години с левокамерна хипертрофия
- В контролирани клинични изпитвания с приблизително 3 900 пациенти на възраст 20 и повече години с хронична сърдечна недостатъчност
- В контролирани клинични изпитвания с 1 513 пациенти с диабет тип 2 на възраст 31 и повече години с протеинурия
- В контролирани клинични изпитвания със 177 педиатрични пациенти с хипертония на възраст 6 до 16 години

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

Честотата на нежеланите събития се определя при използване на следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1,000, < 1/100$ ); резки ( $\geq 1/10,000, < 1/1,000$ ); много редки ( $< 1/10,000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

##### Хипертония

В контролирани клинични изпитвания за лечение на есенциална хипертония с лосартан при приблизително 3 300 възрастни пациенти на възраст 18 и повече години са съобщени следните нежелани събития.

##### *Нарушения на нервната система*

Чести: замайване, световъртеж

Нечести: съниливост, 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 диуретици във високи дози), свързани с дозата ортостатични ефекти, обрив.

##### *Стомащно-чревни нарушения:*

Нечести: коремна болка, запек

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

Нечести: астения, умора, оток

##### *Изследвания:*

В контролирани клинични изпитвания, клинично важни промени в стандартните лабораторни параметри рядко се свързват с прилагане на лосартан таблетки. Повишаване на ALT се наблюдава рядко и обикновено отзува при преустановяване на лечението. Хиперкалиемия (серумен калий  $>5,5 \text{ mmol/l}$ ) се развива при 1,5% от пациентите в клинични изпитвания на хипертония.

##### Хипертензивни пациенти с левокамерна хипертрофия

В контролирани клинични изпитвания с 9 193 хипертензивни пациенти на възраст 55 до 80 години с левокамерна хипертрофия, са съобщени следните нежелани събития:

##### *Нарушения на нервната система:*



чести: замайване

*Нарушения на ухoto и лабиринта:*

чести: световъртеж

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:*

чести: астения/умора

**Хронична сърдечна недостатъчност**

В контролирани клинични изпитвания с приблизително 3 900 пациенти възраст 20 и повече години, със сърдечна недостатъчност, са съобщени следните нежелани събития:

*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

*Стомашно-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

*Изследвания:*

нечести: има съобщения за повишаване на уреята в кръвта, серумен креатинин и серумен калий.

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

В контролирано клинично изпитване с 1 513 пациента с диабет тип 2 на възраст 31 и повече години и с протеинурия (проучване RENAAL, вижте точка 5.1) най-често съобщаваните свързани с лекарството 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 събития се срещат по-често отколкото при тези получавали плацебо:

*Нарушения на кръвта и лимфната система:*  
с неизвестна честота: анемия

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

*Съдови нарушения:*  
с еизвестна честота: ортостатична хипотония

*Стомашно-чревни нарушения:*  
с еизвестна честота: диария

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

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

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

*Изследвания:*  
В клинично изпитване проведено при пациенти с диабет тип 2 с нефропатия, 9,9% от пациентите лекувани с лосартан таблетки развиват хиперкалиемия  $>5,5$  mEq/l, при 3,4% от пациентите на плацебо.

**Постмаркетингов опит**  
При постмаркетинговия опит са съобщени следните нежелани събития:

*Нарушения на кръвта и лимфната система:*  
с еизвестна честота: анемия, тромбоцитопения

*Нарушения на имунната система:*  
редки: свръхчувствителност: анафилактични реакции, ангиоедем, включително оток на ларинкса и гълтката, причиняващи обструкция на дихателните пътища и/или оток на лицето, устните, фаринкса и/или езика; при някои от тези пациенти в миналото е съобщаван ангиоедем във връзка с прилагането на други лекарства, включително ACE инхибитори, васкулит, включително пурпурата на Henoch-Schonlein.

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

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

*Стомашно-чревни нарушения:*  
с еизвестна честота: диария

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

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан:*



с известна честота: уртикария, сърбеж, обрив

*Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:*  
с известна честота: миалгия, артралгия

*Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:*

Вследствие на потискането на системата ренин-ангиотензин-алдостерон при рискови пациенти се наблюдават промени в бъбрената функция, включително бъбренча недостатъчност; Тези промени в бъбрената функция могат да бъдат обратими при прекратяване на лечението (вж. точка 4.4)

#### Педиатрична популация

Профилът на нежеланите реакции при педиатрични пациенти, изглежда сходен с този при възрастни пациенти. Данните при педиатричната популация са ограничени.

#### 4.9 Предозиране

##### *Симптоми на интоксикация*

Няма съобщен случай на предозиране. Най-вероятните симптоми, в зависимост от степента на предозиране, са хипотония, тахикардия, възможна брадикардия.

##### *Лечение на интоксикацията*

Мерките зависят от времето на приемане на лекарствения продукт и вида и тежестта на симптомите. Трябва да се даде приоритет на стабилизирането на сърдечно-съдовата система. След перорален прием е показано прилагане на достатъчна доза активен въглен. След това трябва да се проведе непосредствено проследяване на жизнените показатели. При необходимост отклоненията на жизнените показатели трябва да се коригират. Нито лосартан, нито активният метаболит, могат да бъдат отстранени с хемодиализа.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

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

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Лосартан е синтетичен орален ангиотензин II рецепторен (тип AT<sub>1</sub>) антагонист. Ангиотензин II, мощен вазоконстриктор, е основният активен хормон на системата ренин-ангиотензин и определящ фактор в патофизиологията на хипертонията. Ангиотензин II се свързва с AT<sub>1</sub> рецептора, намиращ се в редица тъкани (като гладката мускулатура на съдовете, надбъбреците, бъбреците и сърцето) и предизвиква няколко важни биологични ефекти, 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 метаболит под формата на карбоксилна киселина Е-3174 блокират всички физиологично релевантни действия на ангиотензин II, независимо от източника или пътя на неговия синтез.

Лосартан няма агонистичен ефект, нито път блокира други хормонални рецептори или йонни канали, важни за сърдечносъдовата регулация. Освен това лосартан не потиска ACE (киназа II), ензимът който разгражда брадикинин. Следователно няма усиливане на нежеланите брадикинин-медиирани ефекти.



При прилагане на лосартан, премахването на отрицателната обратна връзка на ангиотензин II при секреция на ренин 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 концентрацията на плазмения алдостерон се поддържат, което е показателно за ефективно блокиране на ангиотензин II рецептора. След прекратяване на приложението на лосартан, нивата PRA и ангиотензин II спадат за три дни до изходни стойности.

Както лосартан, така и неговият основен активен метаболит имат много по-висок афинитет към AT<sub>1</sub>-рецептора отколкото към AT<sub>2</sub>-рецептора. Активният метаболит е 10 до 40 пъти по-активен от лосартан коригирано спрямо теглото.

#### Проучвания върху хипертония

В контролирани клинични проучвания, прилагането един път на ден на лосартан на пациенти с лека до умерена есенциална хипертония води до статистически значими понижения вsistоличното и диастоличното кръвно налягане. Стойностите на кръвното налягане, измерени 24 часа след дозата отнесени към тези измерени 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 прилагане е 70 – 80 % от ефекта наблюдаван 5-6 часа след дозата.

Прекратяването на прилагането на лосартан при хипертензивни пациенти не води до рязко повишаване на кръвното налягане (ребаунд). Независимо от изразеното понижаване на кръвното налягане, лосартан няма значими клинично ефекти върху сърдечната честота.

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

#### Проучване LIFE

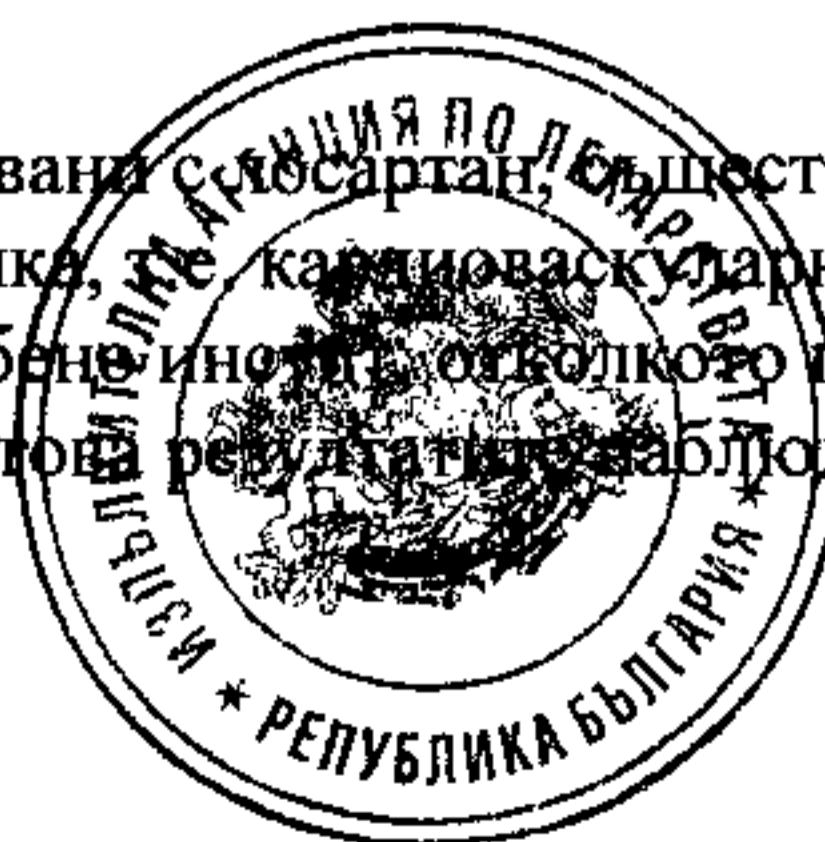
Проучването Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension [LIFE] е рандомизирано, тройно-сляпо, активно контролирано проучване с 9 193 хипертензивни пациенти на възраст 55 до 80 години с документирана с ЕКГ левокамерна хипертрофия. Пациентите са рандомизирани на лосартан 50 mg един път дневно или на атенолол 50 mg един път дневно. Ако не се постигне прицелна стойност на кръвното налягане (< 140/90 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, ангиотензин Пантагонисти 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, включваща сърдечносъдова заболяемост и смъртност, измерени по намаление 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 13,0% понижение на риска ( $p=0,021$ , 95 % интервал на доверителност 0,77-0,98) в сравнение с атенолол при пациенти достигащи първичната съставна крайна точка. Това може да се обясни с намаляване на честотата на инсулт. Лечението с лосартан намалява риска от инсулт с 25% в сравнение с атенолол ( $p=0,001$  95% интервал на доверителност 0,63-0,89). Честотата на сърдечно-съдово смърт и инфаркт на миокарда не се различава значително между провеждалите лечение групи.

#### *Rаса*

В проучването LIFE при пациентите от черната раса лекувани с лосартан съществува по-висок риск от достигане на първичната комбинирана крайна точка, т.е. кардиоваскуларно събитие (напр. сърдечен инфаркт, кардиоваскуларна смърт) и особено инсулт, отколкото при пациентите от черната раса лекувани с атенолол. Поради това резултатите са заблудявани 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 лявокамерна хипертрофия.

#### Проучване RENAAL

Проучването Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan RENAAL е контролирано клинично проучване проповедено по целия свят с 1 513 пациенти с диабет тип 2 с протеинурия, със или без хипертония. С лосартан са лекувани 751 пациенти.

Целта на проучването е да се покаже нефропротективния ефект на лосартан калий извън и над ползата от понижаване на кръвното налягане.

Пациенти с протеинурия и серумен креатинин 1,3 – 3,0 mg/dl са рандомизирани да получават лосартан 50 mg един път дневно, при нужда титриран, до постигане на повлияване на кръвното налягане, или плацебо, на фона на конвенционална антихипертензивна терапия без ACE-инхибитори и ангиотензин II антагонисти.

Изследователите получават инструкции да титрират проучваното лекарство до 100 mg дневно при необходимост; 72% от пациентите вземат 100 mg дневна доза през по-голямата част от времето. Други антихипертензивни средства (диуретици, калциеви антагонисти, алфа- и бета-рецепторни блокери, а също и централно действащи антихипертензивни продукти) са позволени като допълнително лечение и при двете групи в зависимост от нуждите. Пациентите са проследени до 4,6 години (3,4 години средно).

Първичната крайна точка на проучването е съставна крайна точка отудвояване на серумния креатинин при бъбречна недостатъчност в крайна фаза (необходимост от диализа или трансплантиране) или смърт.

Резултатите показват, че лечението с лосартан (327 събития) в сравнение с плацебо (359 събития) води до 16,1% понижение на риска ( $p = 0,022$ ) при пациентите, достигащи първичната съставна крайна точка. По отношение на следните отделни и комбинирани компоненти на първичната крайна точка резултатите показват значително намаление на риска в групата лекувана с лосартан: 25,3% понижение на риска за удвояване стойностите на серумния креатинин ( $p = 0,006$ ); 28,6% понижение на риска от бъбречна недостатъчност в крайна фаза ( $p = 0,002$ ); 19,9% понижение на риска за бъбречна недостатъчност в крайна фаза или смърт ( $p = 0,009$ ); 21,0% понижение на риска за удвояване на стойностите на серумния креатинин или бъбречна недостатъчност в крайна фаза ( $p = 0,01$ ).

Честотата на свързаната с всяка причина смъртност 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

Проучването ELITE проведено за период от 48 седмици при 722 пациенти със сърдечна недостатъчност (NYHA клас II-IV), не се наблюдава разлика между пациенти лекувани с лосартан и тези, лекувани с каптоприл по отношение на първичната крайна точка за дългосрочна промяна на бъбречната функция. Наблюдението при проучване ELITE I, че в сравнение с каптоприл лосартан намалява смъртния риска от смъртност, не се потвърждава от следващото проучване ELITE II, което е описано по-долу.

При проучване ELITE II лосартан 50 mg един път дневно (начална доза 12,5 mg, повишена до 25 mg, и след това до 50 mg един път дневно) се сравнява с каптоприл 50 mg три пъти дневно (начална доза 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 сърдечна недостатъчност NYHA клас II-IV се проследяват почти две години (медиана: 1,5 години), за да се определи лосартан превъзхожда каптоприл при понижаване на свързаната с всяка причина смъртност.



Първичната крайна точка не показва статистически значима разлика между лосартан и каптоприл при понижаване на свързаната с всякаква причина смъртност.

И при двете проучвания, при които контролирани с активен продукт (не с плацебо) при пациенти със сърдечна недостатъчност е с активен продукт (не с плацебо), поносимостта към лосартан превъзхожда тази към каптоприл, измерена на база значително понижена честота на прекратяване на лечението поради нежелани събития и значително по-ниска честота на появя на кашлица.

Повишената смъртност се наблюдава при ELITE II в малката подгрупа (22% от всички пациенти със сърдечна недостатъчност) приемалана изходно ниво бета-блокери.

#### Хипертония в детската възраст

Антихипертензивният ефект на Cozaar е установен в проучване включващо 177 хипертензивни педиатрични пациенти от – 6 до 16 години, с телесно тегло > 20 kg и скорост на гломерулна филтрация > 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Пациентите с тегло > 20 kg до < 50 kg получават 2,5, 25 или 50 mg лосартан дневно, а пациентите с тегло > 50 kg получават 5, 50 или 100 mg лосартан дневно. След три седмици лосартан прилаган един път дневно понижава най-ниската стойност на кръвното налягане по дозозависим начин.

Като цяло има зависимост на повишаването от дозата. Дозовата зависимост става особено явна при сравняване на групата на ниска доза с тази на средна доза (период I: -6,2 mmHg срещу -11,65 mmHg), но отслабва, когато се сравнява средна доза с най-високата доза (период I: -11,65 mmHg срещу -12,21 mmHg). Изглежда, че най-ниските проучени дози, 2,5 mg и 5 mg, съответстващи на средна дневна доза 0,07 mg/kg, 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 mmHg средна доза срещу 5,38 mmHg висока доза). Повишаването на най-ниските стойности на диастолното кръвно налягане е еднакво при пациентите на плацебо и тези на лосартан при най-ниската доза във 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 проучвани. Дългосрочната ефикасност на антихипертензивното лечение с лосартан в детската възраст по отношение на намаляване на кардиоваскуларната заболяемост и смъртност също не е установена.

Европейската агенция по лекарствата е отложила задължението за подаване на резултатите от проучвания с Cozaar – да се попълни съгласно националните изисквания, при една или повече групи от педиатричната популация в Хипертония, Протеинурия. Виж точка 4.2 за информация относно използване в педиатрията.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

#### Абсорбция

След перорално приложение лосартан се абсорбира добре и се метаболизира при първо преминаване като образува метаболиз под формата на карбоксилна киселина и други неактивни метаболити. Системната бионаличност на лосартан таблетки е приблизително 33%. Средните пикови концентрации на лосартан и неговия активен метаболит се достигат съответно за 1 час и 3-4 часа.

#### Разпределение

Както лосартан, така и неговият активен метаболит се свързва 29% с белите протеини, основно албумин. Обемът на разпределение на лосартан е 34 л/ч.



### Биотрансформация

Около 14% от венозно или перорално приложена доза лосартан се превръща в неговия активен метаболит След орално и венозно приложение на  $^{14}\text{C}$ -маркиран лосартан калий, циркулиращата плазмена активност основно се дължи на лосартан и неговия активен метаболит. Минимално превръщане на лосартан в неговия активен метаболит се наблюдава при около един процент от участвали в проучване индивиди.

Освен активния метаболит се образуват и неактивни метаболити.

### Елиминиране

Плазменият клирънс на лосартан и неговия активен метаболит е съответно около 600 ml/min и 50 ml/min. Бъбречният клирънс на лосартан и неговия активен метаболит е съответно около 74 ml/min и 26 ml/min. Когато лосартан се прилага перорално, около 4% от дозата се екскретира непроменена в урината и около 6% от дозата се екскретира в урината като активен метаболит. Фармакокинетиката на лосартан и неговия активен метаболит е линейна при перорални дози лосартан калий до 200 mg.

След перорално приложение, плазмените концентрации на лосартан и неговия активен метаболит спадат полиеекспоненциално с терминален полуживот съответно 2 часа и 6-9 часа. При прилагане един път дневно на 100 mg, нито лосартан, нито неговият активен метаболит, се натрупват значимо в плазмата.

Елиминирането на лосартан и неговите метаболити се осъществява чрез жлъчна, и уринарна екскреция. След перорална доза/интравенозно приложение на  $^{14}\text{C}$ -маркиран лосартан при хора, около 35%/43% от радиоактивността се открива в урината и 58%/50% във фекалиите.

### Характеристики при различни пациенти

При пациенти в старческа 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 се различават.

При пациенти с лека до умерена алкохол-индуцирана чернодробна цироза, плазмените нива на лосартан и неговия активен метаболит след перорално приложение са 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-голяма при пациенти на хемодиализа.

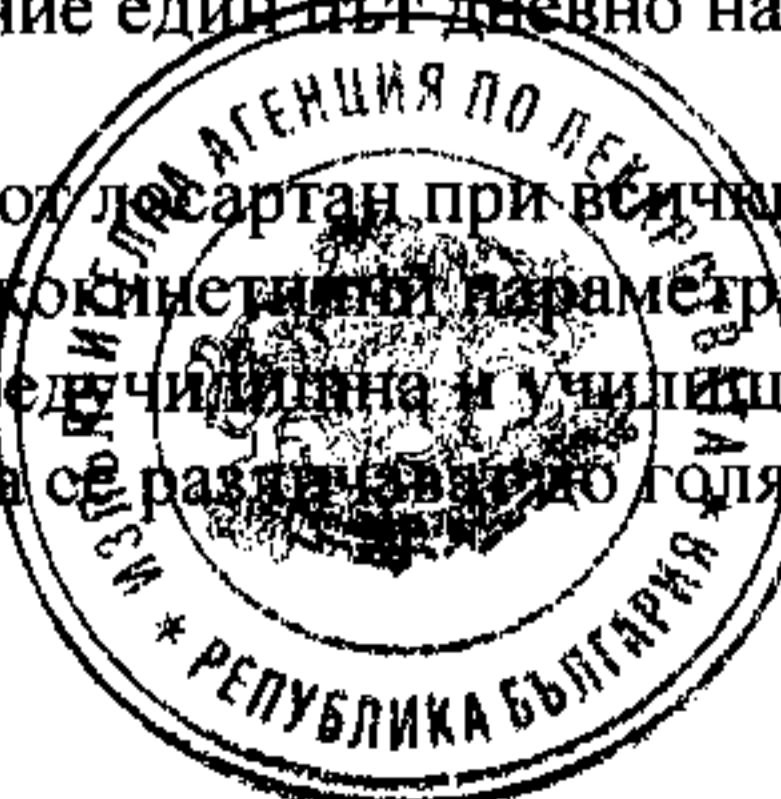
Плазмените концентрации на активния метаболит не се променят при пациенти с бъбречно увреждане или на хемодиализа.

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

### Фармакокинетика при пациенти в детска възраст

Фармакокинетиката на лосартан е била проучена при 50 хипертензивни педиатрични пациенти в детска възраст – > 1 месец до < 16 години, след приложение един път дневно на приблизително 0,54 до 0,77 mg/kg лосартан (средни дози).

Резултатите показват, че активният метаболит се образува от лосартан при всички възрастови групи. Резултатите показват приблизително еднакви фармакокинетични параметри на лосартан след орално приложение при кърмачета, в ранна детската, предучилищна и училищна възраст и при юноши. Фармакокинетичните параметри за метаболита се различават по-голяма степен



между различните възрастови групи. Когато се сравняват деца в предучилищна възраст и юноши, тези разлики стават статистически значими. Експозицията при кърмачет/ранна детска възраст е сравнително висока.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват някакъв специфичен рисък за хора, на база на конвенционални проучвания за общ фармакологичен, генотоксичен и карциногенен потенциал. При проучвания за токсичност при многократно прилагане, прилагането на лосартан индуцира понижаването на параметрите на червените кръвни телца (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), повишаване на урея-N в серума и в отделни случаи повишение на серумния креатинин, понижено тегло на сърцето (без хистологична връзка) и stomashno-chrevni 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

#### *Прах*

микрокристална целулоза (E460)  
лактозаmonoхидрат  
прежелатинизирано царевично нишесте  
магнезиев стеарат (E572)  
хидроксипропилцелулоза (E463)  
хипромелоза (E464)  
титанов диоксид (E171)

#### *Разтворител*

микрокристална целулоза  
кармелоза натрий  
лимонена киселина безводна  
пречистена вода  
ксантанова гума (E415)  
метилхидроксибензоат (E218)  
натриев хидрогенфосфат monoхидрат  
натриев сорбат (E202)  
карагинан калциев фосфат, тринатриев фосфат  
аромат подсладител горски плодове лимон  
глицерин  
натриев цитрат безводен  
пропилхидроксибензоат (E216)  
захарин натрий  
сорбитол (E420) противопенеща AF емулсия (съдържа вода, полидиметилсилоксан, C-14-18, моно- и ди-глицериди, полиетиленгликолов стеарат и полиетилен гликол.)

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

### 6.3 Срок на годност

2 години



След разтваряне: 4 седмици.

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

Набор: Да не се съхранява при температура над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка.  
Приготвената суспензия да се съхранява в хладилник при 2-8°C.

#### **6.5 Данни за опаковката**

Следните компоненти са опаковани в набор:

- Едно саше от алуминиево фолио напълнено с прах съдържащ 500 mg лосартан калий. Материалът на сашето включва следните материали, отвън навътре и слой, който е в контакт с продукта: PET/мастило/адхезивен слой/фолио/адхезивен слой/PE
- 473 ml бяла бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) бутилка с разтворител,
- 240 ml тъмна бутилка от полиетилен терефталат (PET) бутилка с полипропиленова запушалка, обезопасена за отваряне от деца, за смесване на суспензията,
- 10 ml полипропиленова спринцовка за перорално приложение опакована индивидуално заедно с адаптер от полиетилен с ниска плътност адаптер за в бутилка (PIBA) в полипропиленова торбичка.

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

Лосартан суспензия представлява бяла до почти бяла течност, след супендиране с приложения в опаковката разтвор.

##### Приготвяне на COZAAR перорална суспензия [за 200 ml 2,5 mg/ml суспензия]:

Добавете 200 ml разтворител към предоставената в опаковката 240 ml тъмна бутилка 240ml от полиетилен терефталат (PET). Преди да отворите сашето, леко почукайте отстрани, за да улесните прехвърлянето на материала. Внимателно прибавете цялото съдържание на сашето в PET бутилката съдържаща разтворителя, като почуквате сашето от едната страна и при нужда го обръщате. Нормално е да остане малко количество прах, полепнал по вътрешната страна на сашето. Сашето НЕ трябва да се изплаква. Поставете капачката на винт върху бутилката и разклатете добре, за да се разтвори. След приготвяне, лосартан суспензия представлява почти бяла течност. Свалете капачката на винт, поставете адаптера на бутилката и отново затворете бутилката. Суспензията следва да се съхранява в хладилник на 2-8°C за не повече от 4 седмици. Преди всяко използване разклатете бутилката и веднага след това я върнете в хладилника.

Изхвърлете останалото неизползвано за приготвяне на суспензијата количество разтворител.

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

Мерк Шарп и Доум България ЕООД,  
Бул. Никола Вапцаров 55, ЕКСПО 2000  
София – България

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

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

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

