

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

И - 5012 / 28.05.09

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ранлозар 50 mg филмирани таблетки
Ранлозар 100 mg филмирани таблетки

Ranlozar 50 mg film-coated tablets
Ranlozar 100 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка от 50 mg съдържа 50 mg лосартан калий еквивалентни на 45.76 mg лосартан.

Всяка таблетка от 100 mg съдържа 100 mg лосартан калий еквивалентни на 91.52 mg лосартан.

Всяка таблетка от 50 mg съдържа 30.98 mg лактоза.
Всяка таблетка от 100 mg съдържа 61.96 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

50 mg филмирани таблетки
Бели до почти бели кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, отпечатани със знак „L3” от едната страна и равни от другата.

100 mg филмирани таблетки
Бели до почти бели кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, отпечатани със знак „L4” от едната страна и равни от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на есенциална хипертония
- Лечение на нефропатия при пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2 с протеинурия ≥ 0.5 g дневно като част от антихипертензивната терапия
- Лечение на хронична сърдечна недостатъчност (при пациенти над 60 годишна възраст), когато лечението с ACE инхибитори е преценено за неподходящо поради непоносимост, особено кашлица или противопоказание. Пациенти със сърдечна недостатъчност, които са били стабилизирани с ACE инхибитор не бива да се прехвърлят на лосартан калий. Пациентите трябва да имат левокамерна фракция на изтласкване $\leq 40\%$ и да са стабилизирани до отношение на лечението на хроничната сърдечна недостатъчност.
- Намаляване риска от инсулт при хипертоници с левокамерна хипертрофия, документирана с ЕКГ (виж раздел 5.1 LIFE проучване, Раса).



4.2 Дозировка и начин на приложение

Ранлозар таблетки трябва да се приемат с чаша вода.

Ранлозар може да се приема с или без храна.

Хипертония

При повечето пациенти обичайната начална и поддържаща доза е 50 mg веднъж дневно.

Максималният антихипертензивен ефект се постига 3-6 седмици след началото на терапията. Някои пациенти могат да имат и допълнителна полза от повишаване на дозата до 100 mg веднъж дневно (сутрин).

Ранлозар може да се приема съвместно и с други антихипертензивни продукти, най-вече диуретици (напр. хидрохлортиазид).

Хипертония при деца

Има ограничени данни за ефикасността и безопасността на лосартан калий, използван при лечението на хипертония при деца и подрастващи от 6 до 16 годишна възраст (виж раздел 5.1 "Фармакодинамични свойства"). Ограничени са и данните за фармакокинетичните свойства при хипертония у деца на едномесечна възраст (виж раздел 5.2 "Фармакокинетични свойства").

При пациенти, тежачи в рамките на > 20 до < 50 kg, които могат да поглъщат таблетките цели, препоръчителната доза е 25 mg веднъж дневно. В отделни случаи дозата може да се повиши до 50 mg веднъж дневно. Дозата трябва да се съгласува спрямо клиничния отговор на повлияването на кръвното налягане.

При пациенти, тежачи > 50 kg, обичайната доза е 50 mg веднъж дневно. В отделни случаи, дозата може да се повиши на максималната доза от 100 mg веднъж дневно. Влиянието на дози над 1.4 mg/kg (или количество над 100 mg) дневно, не е проучено при педиатрични пациенти.

Употреба на лосартан калий не се препоръчва при деца под 6 годишна възраст, тъй като има ограничени данни за влиянието му върху тази възрастова група.

Не се препоръчва при деца с ниво на гломерулна филтрация < 30 ml/min / 1.73 m² тъй като няма данни (виж раздел 4.4).

Лосартан калий не се препоръчва при деца с чернодробна недостатъчност (виж раздел 4.4).

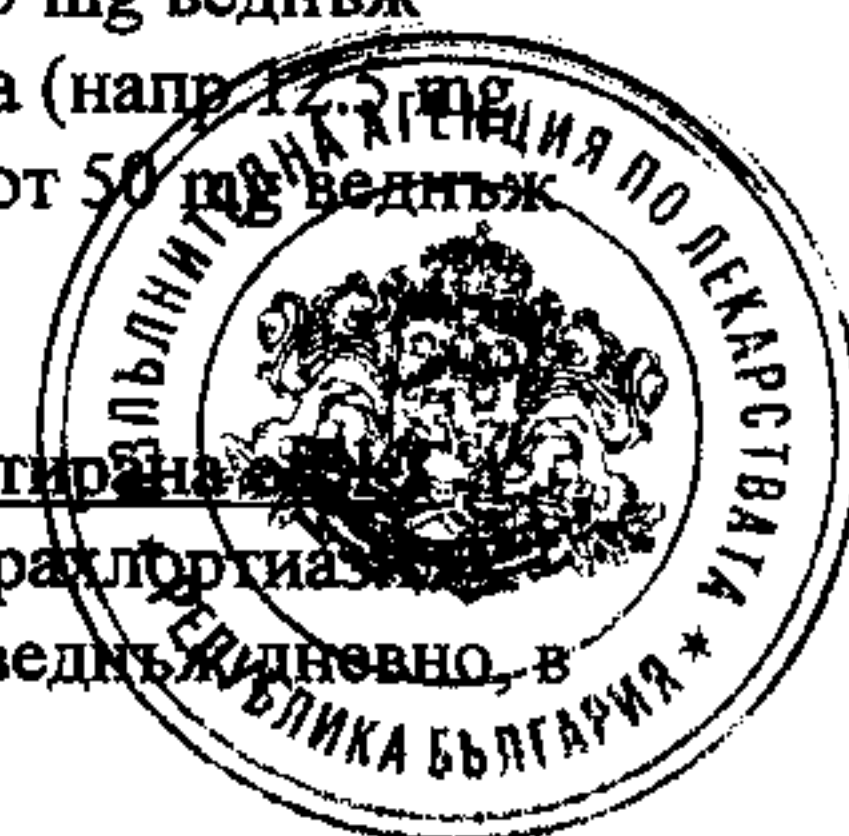
Пациенти с хипертония и диабет тип II, с протеинурия ≥ 0.5 g дневно

Обичайната начална доза е 50 mg веднъж дневно. Тя може да се повиши до 100 mg веднъж дневно, в зависимост от клиничния отговор за повлияването на кръвното налягане, отчетен един месец след началото на терапията. Ранлозар може да се приема заедно с други антихипертензивни продукти (напр. диуретици, блокери на калциевите канали, алфа- или бета-блокери, и централно действащи агенти), както и с инсулин и други основно употребявани хипогликемични лекарствени продукти (напр. сулфунилуреази, глитазони и глюкозидазни инхибитори).

Сърдечна недостатъчност

Обичайната начална доза Ранлозар при пациенти със сърдечна недостатъчност е 12.5 mg веднъж дневно. В повечето случаи дозата трябва да се покачва на интервали от една седмица (напр. 12.5 mg дневно, 25 mg дневно, 50 mg дневно) до достигане на обичайната поддържаща доза от 50 mg веднъж дневно, като това се определя в зависимост от поносимостта на пациента.

Намаляване риска от инсулт при хипертоници с левокамерна хипертрофия, документирана в
Обичайната начална доза е 50 mg лосартан калий веднъж дневно. Ниска доза от хидралортиазид трябва да се добави и/или дозата на лосартан калий трябва да се повиши до 100 mg веднъж дневно, в зависимост от повлияването върху кръвното налягане.



Приложение при пациенти с интраваскуларна обемна недостатъчност:

При тези пациенти (напр. тези третирани с високи дози диуретици), началната доза от 25 mg веднъж дневно трябва да бъде внимателно преценена (виж раздел 4.4)

Приложение при пациенти с бъбречна недостатъчност и пациенти на хемодиализа:

Не се налага приспособяване на дозата при тези пациенти.

Приложение при пациенти с чернодробна недостатъчност:

Налага се понижаване на дозата при пациенти с чернодробна недостатъчност. Няма терапевтични данни за пациенти с тежка чернодробна недостатъчност. Поради това употребата на лосартан калий при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност е противопоказана (виж раздел 4.3 и 4.4).

Приложение при пациенти в старческа възраст:

При пациенти над 75 годишна възраст, въпреки необходимостта от внимателно провеждане на начална терапия с доза от 25 mg Ранлозар, обикновено не се налага приспособяване на дозата.

Ранлозар не бива да се прилага на пациенти, повлияващи се от дози по-ниски от 50 mg.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества (виж раздел 4.4 и 6.1).

При втори и трети триместър от бременността (виж раздел 4.4 и 4.6).

Тежко чернодробно увреждане.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свръхчувствителност

Ангиоедем. Пациенти с прекаран ангиоедем (подуване на лицето, устните, устата и/или гърлото) трябва да бъдат непосредствено мониторираны (виж раздел 4.8)

Хипертония и електролитно/воден дисбаланс

Симптоматична хипертония, особено след първата доза и след покачване на дозата, може да се появи при пациенти, които са обемно- и/или натриево-изчерпани след мощна диуретична терапия, солевоограничаваща диета, диария или повръщане. Тези състояния трябва да се коригират преди да започне приема на лосартан калий, или трябва да се използва по-ниска доза (виж раздел 4.2). Това важи и при деца.

Електролитен дисбаланс

Електролитният дисбаланс е често срещано състояние при пациенти с бъбречна недостатъчност, с или без диабет, и трябва да бъде взет под внимание. В клинични проучвания, проведени при пациенти със захарен диабет тип 2, при които има нефропатия, електролитният дисбаланс се среща с по-голяма честота при тези, лекувани с лосартан калий, сравнени с плацебо групата (виж раздел 4.8, „Хипертония и захарен диабет тип 2 съчетан с бъбречно заболяване- „Проучвания” и ”Пост-маркетингови проучвания”). Поради това, плазмената концентрация на калий, както и стойностите на креатининовия клирънс трябва да се следят внимателно, особено при пациенти със сърдечна недостатъчност и креатининов клирънс между 30-50 ml/ min.

Не се препоръчва съвместната употреба на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, калий-съдържащи заместители на солта, едновременно с лосартан калий.(виж раздел 4.5)

Чернодробна недостатъчност

Основавайки се на фармакокинетичните данни, които демонстрират значително повишаване на плазмените концентрации на лосартан при пациенти с чернодробна цироза, се налага особено внимание при пациенти с анамнеза за чернодробна недостатъчност. Няма терапевтични данни за пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, лекувани с лосартан калий. Поради това лосартан



калий не трябва да се прилага при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (виж раздел 4.2, 4.3 и 5.2).

Лосартан калий не се прилага при деца с чернодробна недостатъчност (виж раздел 4.2).

Бъбречна недостатъчност

Като следствие от инхибирането на ренин-ангиотензинната система, докладваните промени в бъбречната функция, включват бъбречна недостатъчност (в частност при пациенти, чиято бъбречна функция е зависима от ренин-ангиотензин-алдостероновата система, като например такива с тежка сърдечна недостатъчност или предшестващо бъбречно нарушение). Както и при другите продукти, които засягат ренин-ангиотензин-алдостероновата система, и тук се наблюдават повишавания на кръвната урея и серумния креатинин, но освен това промени в техните нива има и при пациенти с билатерална стеноза на реналната артерия или стеноза на артерията на единия бъбрек. Тези промени в бъбречната функция могат да бъдат обратими при прекратяване на терапията. Лосартан калий трябва да се използва внимателно при пациенти с билатерална стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единия бъбрек.

Приложение при педиатрични пациенти с бъбречна недостатъчност

Лосартан калий не се препоръчва при деца със стойност на гломерулната филтрация $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ тъй като няма данни за влиянието му. (виж раздел 4.2, 4)

Бъбречната функция трябва да бъде внимателно проследявана по време на лечението с лосартан калий, тъй като може да се влоши. Това се появява основно, когато лосартан калий се прилага при наличие на други състояния (треска, дехидратация), което обичайно води до бъбречна недостатъчност.

Съвместната употреба на лосартан калий и АСЕ-инхибитори е показала влошаване на бъбречната функция. Поради това съвместната им употреба не се препоръчва.

Бъбречна трансплантация

Няма данни за пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациенти с първичен алдостеронизъм, като цяло, няма да се повлияват от антихипертензивни продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система.

Коронарна болест и мозъчносъдова болест

Както и при другите антихипертензивни продукти, рязкото понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемично сърдечносъдово и мозъчно заболяване, може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Сърдечна недостатъчност

При пациенти със сърдечна недостатъчност, с или без бъбречна недостатъчност, има риск от развитие на тежка артериална хипотония и (често остра) бъбречна недостатъчност. Няма достатъчно терапевтични данни за влиянието на лосартан калий при пациенти със сърдечна недостатъчност и тежка бъбречна недостатъчност едновременно, при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (NYHA клас IV), както и пациенти със сърдечна недостатъчност и симптоматична животозастрашаваща аритмия. Поради това, лосартан калий трябва да се прилага внимателно в тези групи пациенти. Комбинирането на лосартан калий с бета-блокери трябва да се прави внимателно (виж раздел 5.1).

Аортна и митрална клапна стеноза, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както и с другите вазодилататори, при наличието на тези състояния, е необходимо специално внимание при прилагането на продукта.

Този медицински продукт съдържа лактоза.



Пациенти с рядкото наследствено заболяване- галактозна непоносимост, Lapp лактозен дефицит или глюкозо-галактозен малабсорбън синдром, не трябва да приемат този продукт.

Бременност

Лосартан калий не трябва да се приема по време на бременност. В случаите на необходимост от провеждане на терапия с лосартан, пациентките, които планират бременност трябва да преминат на алтернативна антихипертензивна терапия с продукти, които имат установени данни за безопасност по време на бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с лосартан калий трябва да бъде прекратено незабавно, и ако е подходящо да се започне алтернативна терапия (виж раздел 4.3 и 4.6).

Други предупреждения и данни за безопасност

Като инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, лосартан и другите ангиотензинови антагонисти са вероятно по-малко ефективни в понижаването на кръвното налягане при чернокожи, отколкото останалите раси, вероятно поради по-високото влияние на ниските ренинови нива на хипертониците в тази раса.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Други антихипертензивни агенти могат да намалят хипотоничното действие на лосартан. Други субстанции, предизвикващи хипотония, като например трициклични антидепресанти, антипсихотици, баклофен, амифостин, прилагани съвместно с лосартан, имат като основна нежелана реакция повишаване на риска от хипотония, поради което не се препоръчва съвместната им употреба с продукта.

Лосартан се метаболизира предимно от цитохром P450 (CYP) 2C9 до активен карбокси-ациден метаболит. При клинични проучвания е установено, че флуконазол (инхибитор на CYP2C9) понижава метаболизма с приблизително 50%. Също така е ясно, че съвместната употреба на лосартан с рифампицин (индуктор на метаболитните ензими) води до 40% намаляване на плазмената концентрация на активния метаболит. Клиничното значение на този ефект не е познато. Не е наблюдавана промяна в ефекта на лосартан при съвместната му употреба с флувастатин (слаб инхибитор на CYP2C9). Съвместната употреба на лосартан калий с флуконазол трябва да бъде внимателно провеждана. В тези случаи може да е необходимо регулиране на дозата.

Както и при другите лекарствени продукти, които блокират ангиотензин II или неговите ефекти, съвместната употреба на лосартан с лекарства, които водят до задръжка на калий (напр. калий-съхраняващи диуретици: амилорид, триамтерен, спиронолактон) или такива, които могат да предизвикват покачване на калиевите нива (напр. хепарин), калиеви добавки или солзаместващи добавки, съдържащи калий, могат да доведат до покачване нивото на серумния калий. Ко-медиацията не е препоръчителна (виж раздел 4.4).

Докладвани са известни обратими повишавания на серумната концентрация на литий и покачване на токсичността по време на съвместния прием на литий с ACE инхибитори. В много редки случаи е докладвано за такива промени при съвместна употреба и с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Ко-медиацията с литий и лосартан калий трябва да бъде внимателно провеждана. Ако тази комбинация е наложителна, е препоръчително редовното следене на серумното литиево ниво.

Когато ангиотензин II антагонистите се приемат едновременно с НСПВС (напр. селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози и неселективни НСПВС) може да се наблюдава намаляване на антихипертензивния ефект. Съвместната употреба на ангиотензин II антагонисти или диуретици и НСПВС може да доведе до повишаване на риска от влошаване на бъбречната функция, включващ възможност от развитие на остра бъбречна недостатъчност, както и да доведе до покачване на серумния калий, особено при пациенти с влошена преди това бъбречна функция. Комбинацията трябва да се приема внимателно, особено



при старци. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да се обмисли мониториране на бъбречната функция след началото на съвместната терапия, както и периодично след това.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Употребата на лосартан калий не се препоръчва по време на първия триместър на бременността. (виж раздел 4.4).

Употребата на лосартан калий е противопоказна по време на втори и трети триместър на бременността (виж раздел 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни, разглеждащи риска от тератогенност, в резултат на прилагането на ACE инхибитори по време на първия триместър от бременността не са убедителни; въпреки това малко повишаване на риска не може да бъде изключено. Докато няма контролирани епидемиологични данни за риска от употреба на ангиотензин II рецепторни инхибитори (АПРИ), подобен риск може да съществува и при този клас лекарства. Докато продължителната терапия с АПРИ не е наложителна, пациентки планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативна антихипертензивна терапия, която има клинични данни за безопасност по време на бременността. Когато бременността е диагностицирана, лечението с лосартан трябва да бъде незабавно прекратено, и ако е възможно да се започне алтернативна терапия.

Влиянието на лосартан по време на втория и третия триместър на бременността е свързано с фетотоксичност (понижаване на бъбречната функция, олигохидрамнион, забавяне в осификацията на скулите) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (виж раздел 5.3).

Ако лосартан се прилага през втория триместър на бременността, се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и на оформянето на скулите на плода.

Новородени, чиито майки са приемали лосартан калий, трябва внимателно да се прегледат за възможност от развитието на хипотония (виж също раздел 4.3 и 4.4).

Кърмене

Поради факата, че няма данни за влиянието на лосартан калий по време на кърмене, употребата на продукта не се препоръчва, като е желателно обмисляне на алтернативното лечение, чието влияние по време на кърмене е по-добре проучено, особено при новородени и недоносени бебета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за ефект върху способността за шофиране. Възможна е поява на замаяност и сънливост, особено в началото на антихипертензивното лечение или когато дозата се увеличава, което трябва да се има предвид при шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В този раздел честотите на нежеланите реакции са определени както следва: Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $1/10$); нечести ($\geq 1/1,000$ до $1/100$); редки ($\geq 1/10,000$ до $1/1,000$); много редки ($< 1/10,000$), неизвестни (не могат да бъдат определени от наличните данни).

При контролирани изследвания за есенциална хипертония, изследвания на хипертоници с лявокамерна хипертрофия, хронична сърдечна недостатъчност, както и хипертоници и захарен диабет тип 2 с бъбречно заболяване, имат като най-честа нежелана лекарствена реакция замаяност.

Хипертония

При контролирани клинични изследвания на есенциалната хипертония, проведени с лосартан калий, се наблюдават следните нежелани лекарствени реакции:



Нарушения на нервната система:

Чести: замайване, вертиго

Нечести: сомнолентност, главоболие, нарушения на съня

Сърдечни нарушения:

Нечести: палпитации, ангина пекторис

Съдови нарушения:

Симптоматична хипертония (особено при пациенти с интраваскуларно обемно изчерпване, напр. пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или подложени на лечение с високи дози диуретици), дозо-зависими ортостатични ефекти, обрив

Стомашно-чревни нарушения:

Нечести: коремна болка, обстипация

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Нечести: астения, умора, едем

Хипертоници с левокамерна хипертрофия

При контролирани клинични изследвания на хипертоници с левокамерна хипертрофия проведени с лосартан калий, се наблюдават следните нежелани лекарствени реакции:

Нарушения на нервната система:

Чести: замайване

Нарушения на ухото и лабиринта:

Чести: вертиго

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: астения/умора

Хронична сърдечна недостатъчност

При контролирани клинични изследвания на хронична сърдечна недостатъчност, проведени с лосартан калий, се наблюдават следните нежелани лекарствени реакции:

Нарушения на нервната система:

Нечести: замаяност, главоболие

Редки: парастезия

Сърдечни нарушения:

Редки: синкоп, предсърдни фибрилации, мозъчносъдови инциденти

Съдови нарушения:

Нечести: хипотония, включваща ортостатична хипотония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести: диспнея

Стомашно-чревни нарушения:

Нечести: диария, гадене, повръщане

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Нечести: уртикария, пруритус, обрив

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Нечести: астения/умора



Хипертония и захарен диабет тип 2 с бъбречно заболяване

При контролирано клинично изследване на пациенти със захарен диабет тип 2 с протеинурия (RENAAL проучване, виж раздел 5.1), най-честите лекарствено-свързани реакции, които се съобщават са както следва:

Нарушения на нервната система:

Чести: замайване

Съдови нарушения:

Чести: хипотония

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: астения/умора

Изследвания:

Чести: хипогликемия, хиперкалимия

Следните нежелани лекарствени реакции, проявяващи се по-често при пациенти на лосартан, отколкото плацебо:

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Неизвестни: анемия

Сърдечни нарушения:

Неизвестни: синкоп, палпитации

Съдови нарушения:

Неизвестни: ортостатична хипотония

Стомашно-чревни нарушения:

Неизвестни : диария

Нарушения на мускулно-скелетната и съединителната тъкан:

Неизвестни : гръбна болка

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Неизвестни : инфекции на уринарния тракт

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Неизвестни : грипopodobни симптоми

Постмаркетингов опит

Следните нежелани лекарствени реакции са докладвани при пост-маркетингови изследвания:

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Неизвестни: анемия, тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

Редки:свръхчувствителност: анафилактични реакции, ангиоедем, включващ подуване на ларинкса и глотиса, причиняващ обструкция и/или подуване на лицето, устните, фаринкса, и/или езика; някои от тези пациенти ангиоедемът се е появявал и преди това, при употребата на други продукти, включващи АСЕ инхибитори; васкулит, включващ пурпура на Henoch-Schonlein.

Нарушения на нервната система:



Неизвестни: мигрена

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Неизвестни: кашлица

Стомашно-чревни нарушения:

неизвестни: диария

Хепато-билиарни нарушения:

Редки: хепатит

Неизвестни: нарушения на чернодробната функция

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Неизвестни: уртикария, пруритус, обрив

Нарушения на мускулно-скелетната и съединителната тъкан:

неизвестни: миалгия, артралгия

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Като следствие от инхибирането на ренин-ангиотензинивата система, докладваните промени в бъбречната функция, включват бъбречна недостатъчност; тези промени са обратими при прекратяване на терапията (виж раздел 4.4).

Изследвания

При контролирани клинични изследвания, клинично важните промени в стандартните лабораторни показатели рядко са резултат от приема на лосартан калий таблетки. Покачване на ALT се появява рядко и обикновено е обратимо след прекратяване на терапията. Хиперкалиемия (серумен калий > 5.5 mmol/l) се появява в 1.5% от случаите на пациенти с хипертония. При проучвания на пациенти със захарен диабет тип 2 с нефропатия, 9.95% от случаите на лекувани с лосартан калий, развиват хиперкалиемия > 5.5 mEq/l и 3.4 % от пациенти на плацебо (виж раздел 4.4 "Електролитен дисбаланс").

При контролирани клинични изследвания при пациенти със сърдечна недостатъчност, се наблюдават повишаване на серумния креатинин, серумния калий и кръвната урея.

Промените при възрастни са характерни и за педиатрични пациенти. Данните за тази възрастова група са ограничени.

4.9 Предозирание

Симптоми

Няма опит с предозирание при човека. Най-вероятните ефекти, зависещи от степента на предозирание са хипотония, тахикардия, възможна брадикардия.

Лечение

Мерките са в зависимост от времето на прием и тежестта на симптомите. Приоритет се дава на стабилизиране на циркулацията. При перорален прием е показано приложение на активен въглен. Необходимо е непосредствено проследяване на жизнените показатели и ако се налага тяхната корекция.

Нито лосартан, нито активният му метаболит могат да се отстранят чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II рецепторен антагонист, АТС код: C09CA01



5.1 Фармакодинамични свойства

Лосартан е синтетичен перорален антагонист на ангиотензин- II рецепторите (тип AT₁). Ангиотензин II, мощен вазоконстриктор, е първично активен хормон на ренин- ангиотензиновата система и важен фактор определящ патофизиологията на хипертонията. Ангиотензин II се свързва с AT₁ рецепторите, които се откриват в много тъкани (например гладката съдова мускулатура, надбъбречните жлези, бъбреците и сърцето) и предизвиква някои важни биологични действия, включващи вазоконстрикция и отделяне на алдостерон. Също така ангиотензин II стимулира пролиферацията на клетките на гладките мускули.

Лосартан селективно блокира AT₁ рецептора. *In vitro* и *in vivo* лосартан и неговия фармакологично активен метаболит- карбоксиловата киселина E-3174 блокират всички физиологични действия на ангиотензин II, независимо от източника и пътя на синтеза.

Лосартан не притежава агонистичен ефект, нито блокира рецептори на други хормони или йонни канали, важни за кардиоваскуларната регулация. Освен това, лосартан не инхибира ACE (киназа II), ензим който разгражда брадикинина. Следователно не се потенцират нежеланите брадикинин-медиранни ефекти.

При прилагането на лосартан, отстраняването на отрицателната обратна връзка на ангиотензин II върху рениновата секреция води до увеличаване действието на плазмения ренин. Увеличаване на активността на плазмения ренин води до увеличаване на ангиотензин II в плазмата. Въпреки тези увеличения, антихипертензивното действие и супресията на плазмените концентрации на алдостерон се запазват, което показва ефективна блокада на ангиотензин II- рецептора. След прекратяване на лосартан, активността на плазмения ренин и стойностите на ангиотензин II падат до базовите стойности в рамките на три дни.

Както лосартан, така и основният му активен метаболит имат далеч по- голям афинитет към AT₁-, отколкото към AT₂-рецепторите. Активният метаболит е 10- до 40- пъти по- активен от лосартан, съотнесени на база тегло.

Проучвания при хипертония

При контролирани клинични проучвания на пациенти с лека до умерена есенциална хипертония, получаващи лосартан калий веднъж дневно се постига статистически значимо намаляване на систоличното и диастоличното налягане. Измерването на най- ниски стойности на кръвното налягане (24 часа след дозата), в сравнение с максимални стойности (5- 6 часа след дозата), показва относително плавна редукция на кръвното налягане за период от 24 часа; запазва се естествения циркаден ритъм. Редукцията на кръвното налягане към края на интервала между дозите е била, приблизително, 70- 80 % от ефекта, наблюдаван 5- 6 часа след прилагане на дозите.

Прекратяването на лосартан калий при хипертонични пациенти не води до рязко покачване на кръвното налягане (rebound), въпреки значителното понижаване на кръвното налягане, лосартан няма клинично значим ефект върху сърдечната честота.

Лосартан е еднакво ефективен при мъже и жени, както по- млади (под 65 години), така и при хора в напреднала възраст.

LIFE-Проучване

Проучването [LIFE]- Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension е рандомизирано, тройно-сляпо, активно контролирано проучване при 9193 пациенти с хипертония, с ЕКГ доказана лявокамерна хипертрофия, на 55 до 80 годишна възраст. Пациентите били случайно разпределени в две такива, приемащи един път дневно 50 mg лосартан калий или един път дневно 50 mg атенолол. Целевото кръвно налягане (< 140/90 mmHg) не се достига, първи се прилага хидрохлортиазид (25 mg) и ако има нужда, дозата на лосартан калий или атенолол се повишава на 100 mg веднъж дневно.



каптоприл, водел до намаляване на риска от смърт, което не се потвърждава в ELITE II проучване, което се описва със следното:

При ELITE II проучване, лосартан калий 50 мг веднъж дневно (начална доза 12.5 mg, повишена на 25 mg, после на 50 mg веднъж дневно) сравнена с каптоприл 50 mg три пъти дневно (начална доза 12.5 mg, после на 50 mg три пъти дневно). Основната целева точка на това проучване била отчитането на общата смъртност.

В това проучване 3152 пациента със сърдечна недостатъчност (NYHA Клас II-IV) били проследени за около почти 2 години (средно: 1.5) с цел установяване, дали лосартан калий е по-добър избор в намаляването на общата смъртност, сравнен с каптоприл. Крайната целева точка не показва разлика между двата продукта в намаляване на общата смъртност.

В две сравнени-контролирани (не плацебо-контролирани) клинични проучвания на пациенти със сърдечна недостатъчност, толерантността спрямо лосартан калий била по-висока спрямо тази на каптоприл, измерена на основата на значително понижаване на нивото на прекратяването на терапията в резултат на нежелани реакции и значително понижаване честотата на кашлицата.

Повишаване на смъртността се наблюдава в ELITE II в малки подгрупи (22% от всички пациенти със HF), приемащи бета-блокери като основна терапия.

Хипертония при педиатрични пациенти

Антихипертензивният ефект на лосартан е установен при клинично проучване, включващо 177 хипертонични педиатрични пациенти от 6 до 16 годишна възраст с телесна маса > 20 kg и ниво на гломерулната филтрация > 30 ml/ min/ 1.73 m². Пациенти, тежащи > 20 kg до < 50 kg получавали 2.5, 25 или 50 mg лосартан дневно, а пациенти > 50 kg получавали 5, 50 or 100 mg лосартан калий дневно. В края на третата седмица, приемът на лосартан калий веднъж дневно понижавал кръвното налягане при дозо-зависими пациенти.

Като цяло, имало дозо-зависим отговор. Дозо-зависимата връзка станала много явна при контролната група, приемаща ниски дози, сравнена с тази на средна доза (период I: - 6.2 mm Hg спрямо -11.65 mm Hg), но била по-малко видима при групите на средната и високата доза (период I: - 11.65 mm Hg спрямо -12.21 mm Hg). Проучването при най-ниските дози 2.5 mg и 5 mg, отговарящо на средна дневна доза от 0.07 mg/ kg показва, че те не предизвикват съществен антихипертензивен ефект.

Тези резултати били затвърдени по време на II период на проучването – след три седмици от проучването, пациентите били рандомизирани да продължат прием на лосартан или плацебо. Разликата в покачването на кръвното налягане сравнена с плацебо била най-голяма в средната дозова група (6.70 mm Hg средна доза срещу 5.38 mm Hg висока доза). При тези, които продължили приема на лосартан калий като най-ниска доза и при плацебо покачването на диастолата било едно и също, което опровергало предположението, че най-ниската доза във всяка група да има значителен антихипертензивен ефект.

Продължителните ефекти на лосартан върху растежа, пубертета и цялостното развитие не са проучени. Продължителната ефикасност на антихипертензивната терапия с лосартан калий при деца, която да води до намаляване риска от сърдечносъдова заболяемост и смъртност, не е установена.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение лосартан калий се абсорбира добре и се метаболизира, като първо преминаване през черния дроб, се формира активния метаболит карбоксилна киселина и чрез него неактивни метаболити. Системната бионаличност на лосартан таблетки е приблизително 33%. Средните върхови концентрации на лосартан и активния му метаболит се достигат съответно за 1 и 3-4 часа.



Разпределение

Както лосартан, така и активния му метаболит са в повече от 99 % свързани с плазмените протеини, основно албумини. Обемът на разпределение на лосартан е 34 литра.

Биотрансформация

Около 14% интравенозно или перорално приложената доза лосартан се конвертира в неговия активен метаболит. След перорално или интравенозно приложение на ¹⁴C-белязан лосартан калий циркулиращата плазмена радиоактивност се дължи на лосартан и активния му метаболит. Минимално конвертиране на лосартан до активния му метаболит се наблюдава при един процент от изследваните пациенти.

Освен основния метаболит се образуват и неактивни метаболити.

Елиминиране

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

При перорален прием, плазмената концентрация на лосартан и неговия активен метаболит се понижава полиекспоненциално с окончателен плазмен полуживот от около 2 часа и 6-9 часа респективно. При еднократна доза от 100 mg, нито лосартан, нито активния му метаболит акумулират значително в кръвта.

Както и жлъчната, така и уринарната екскреция допринасят за елиминацията на лосартан и неговите метаболити. При перорална доза/ интравенозна апликация с ¹⁴C- белязан лосартан при хора, около 35% /43 % радиоактивност се открива в урината и 58% / 50% във фецеса.

Характеристики при пациентите

При възрастни хипертонични пациенти, плазмените концентрации на лосартан и активния му метаболит не се различават особено от тези установени у млади хипертонични пациенти.

При жени хипертонички, плазмените нива на лосартан са до двойно по- високи, отколкото при мъже хипертонични, докато плазмените нива на активния метаболит не се различават.

При пациенти с лека до умерена алкохолно- индуцирана цироза, плазмените нива на лосартан и активния му метаболит след перорален прием са съответно 5 и 1,7 пъти по- високи, отколкото при млади доброволци (виж раздел 4.2 и 4.3).

Плазмените концентрации на лосартан не се променят при креатининов клирънс над 10 ml/min. Сравнени с пациенти с нормална бъбречна функция, AUC на лосартан е около 2 пъти по- висока при пациенти на хемодиализа.

Плазмените концентрации на активния метаболит не се променят при пациенти с бъбречна недостатъчност и пациенти на хемодиализа.

Нито лосартан, нито активния му метаболит могат да се отстранят от организма чрез хемодиализа.



Фармакокинетика при деца

Фармакокинетиката на лозартан при деца е била изследвана при 50 пациента с хипертония в педиатрична възраст над 1 месец до 16 години с перорално приложение на еднократна дневна доза от около 0.54 to 0.77 mg на килограм лозартан (средни дози).

Резултатите сочат, че активен метаболит от лозартан се формира във всички възрастови групи. След перорално приложение, лозартан дава сходни фармакокинетични показатели при всички възрастови групи. Фармакокинетичните параметри на метаболита са се различавали в по-голяма степен в различните възрастови групи. При сравняване на групата на децата в предучилищна възраст с тази на юношите разликите стават статистически значими. Експозицията при новородени и при тези в ранна детска възраст е ставнително висока.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват съществен риск за хора, като се имат предвид конвенционалните изследвания за фармакологична безопасност, генотоксичност и карциногенни свойства. При изследванията на токсичност с повтарящи се дози лозартан калий е предизвикал намаляване на параметрите на червения кръвен ред (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), покачване на урея – N в серума и случайни увеличения на серумния креатинин, намаляване на тежестта на сърцето (без хистологична корелация), както и гастроинтестинални промени (лезии на мукозните мембрани, язви, ерозии, хеморагии). Подобно на други активни вещества, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, лозартан индуцира нежелани ефекти по време на късното фетално развитие, водещи до фетална смърт и малформации.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

микрористална целулоза
лактоза
прежелатинизирано царевично нишесте
магнезиев стеарат

Екстраглануларни помощни вещества

микрористална целулоза
прежелатинизирано царевично нишесте
магнезиев стеарат
силициев диоксид колоиден безводен
талк

Филм покритие:

хипромелоза
титанов диоксид (E171)
пропилен гликол
хидрокси пропил целулоза
талк

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години



6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Блистери от ОПА /Алуминий / ПВЦ/ Алуминий

Блистери от Алуминий /Алуминий

Опаковки от по: 14, 28, 56 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. Притежател на разрешението за употреба

RANBAXY UK LIMITED

20 Balderton Street

London W1K 6TL

Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април, 2009 г.

