

|  |                    |
|--|--------------------|
| <b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>       |                    |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |                    |
| КЪМ РУ   | К-128-9 / 07-12-07 |
| Одобрена:  | 6/09.10.07         |

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Losartan-Tchaikapharma 50 mg film-coated tablets  
Лозартан-Чайкафарма 50 mg филмирани таблетки

Losartan-Tchaikapharma 100 mg film-coated tablets  
Лозартан-Чайкафарма 100 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка Losartan-Tchaikapharma 50 mg или 100 mg съдържа съответно 50 mg или 100 mg Losartan (под формата на калиева сол).

За пълния списък на помощните вещества виж т. 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

*Losartan-Tchaikapharma 50 mg филмирани таблетки*

Бели, овални, двойно изпъкнали, филмирани таблетки с делителна черта от едната страна.

*Losartan-Tchaikapharma 100 mg филмирани таблетки*

Бели, овални, двойно изпъкнали, филмирани таблетки с делителна черта от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Показания

*Хипертония*

Losartan-Tchaikapharma се прилага за лечение на хипертония.

*При пациенти с хипертония и левокамерна хипертрофия*

Losartan-Tchaikapharma е показан за намаляване на риска от инсулт при хипертоници с левокамерна хипертрофия, но има данни, че такъв ефект липсва при пациенти от черната раса.

*Бъбречна протекция при пациенти с диабет тип 2 и протеинурия*

Losartan-Tchaikapharma е показан за лечение на диабетна нефропатия с повишени стойности на серумния креатинин и протеинурия (съотношение албумин/креатин в урината  $\geq 300$  mg/g) при пациенти със захарен диабет тип 2 и анамнеза за хипертония. При тази популация Losartan-Tchaikapharma е показан за забавяне прогресирането на бъбречното заболяване, което се измерва посредством намаляване общата честота на настъпване на удвояване серумния креатинин, краен стадий бъбречна недостатъчност (нужда от диализа или бъбречна трансплантация) или смърт.

### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Losartan-Tchaikapharma може да се приема преди или след хранене.

Допуска се употребата и на други антихипертензивни средства в комбинация с Losartan-Tchaikapharma.

*Хипертония*

Обичайната начална и поддържаща доза на Losartan-Tchaikapharma за лечение на хипертония е 50 mg, един път на ден, за повечето пациенти. Максималният антихипертензивен ефект се постига за



период от 3 до 6 седмици след започване на терапията. При някои пациенти за постигане на по-добър ефект е необходимо дозата да се повиши до 100 mg, един път дневно.

За пациенти, които са с намален втресъдов обем (например лекувани с високи дози диуретици), трябва да се започне с доза от 25 mg един път дневно (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предпазни мерки).

При пациенти в напреднала възраст или при пациенти с бъбречни увреждания, включително пациенти на диализа не е необходимо първоначално намаляване на дозата. Препоръчителни са по-ниски дози за пациенти с анамнеза за чернодробни увреждания (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предпазни мерки).

#### При пациенти с левокамерна хипертрофия

Обичайната начална доза е 50 mg Losartan-Tchaikapharma, един път дневно. При необходимост дозата може да се увеличи на 100 mg един път на ден или Losartan-Tchaikapharma да бъде прилаган в комбинация с диуретици от тиазиден тип като Hydrochlorothiazide, с който допълнително се понижава кръвното налягане.

#### Бъбречна протекция при пациенти с диабет тип 2 и протеинурия

Обичайната начална доза е 50 mg един път на ден. Дозата може да се повиши до 100 mg веднъж дневно в зависимост от постигнатия резултат в понижението на кръвното налягане, отчетено 1 месец след началото на терапията. С цел постигане на по-добър терапевтичен ефект, Losartan-Tchaikapharma може да се прилага в комбинация както с други антихипертензивни средства (например диуретици, калциеви антагонисти,  $\alpha$ - и  $\beta$ -блокери или централно действащи антихипертензивни лекарствени продукти), така и с инсулин и други често прилагани противодиабетни средства, в това число сулфанилурейни или глитазонові производни, глюкозидазни инхибитори.

### **4.3. Противопоказания**

Losartan-Tchaikapharma е противопоказан:

- при пациенти, които са свръхчувствителни към Losartan или към която и да е от другите съставки;
- при бременност (втори и трети триместър на бременността) (виж т. 4.6 Бременност и кърмене);
- по време на кърмене (виж т. 4.6 Бременност и кърмене).

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

Свръхчувствителност: Ангиоедем (виж т. 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

#### Хипотония и водно-електролитен дисбаланс

При пациенти с хиповолемия, т.е. с намален втресъдов обем (вкл. и дължаща се на лечение с високи дози диуретици), може да се прояви симптоматична хипотензия. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди назначаването на Losartan-Tchaikapharma, или да се започне лечението с по-ниска доза (виж т. 4.2 Дозировка и начин на приложение).

Електролитните нарушения са чести при пациенти с бъбречни заболявания, с или без наличие на диабет, и следва да се коригират. В клинично изпитване, проведено с пациенти с диабет тип 2 и с протеинурия, честотата на хиперкалиемията е била по-висока в групата, приемаща Losartan в сравнение с плацебо групата; обаче малко пациенти са прекъснали лечението поради хиперкалиемия (виж т. 4.8 Нежелани лекарствени реакции и лабораторни тестове).

#### Нарушения в чернодробната функция

Базирайки се на фармакокинетичните данни, които показват значително увеличени плазмени концентрации на Losartan при пациенти с цироза, при пациенти с анамнеза за чернодробни



увреждания трябва да се изписват по-ниски дози (виж т. 4.2 Дозировка и начин на употреба и т. 5.2 Фармакокинетични свойства).

#### Нарушения на бъбречната функция

Като следствие от инхибирането на ренин-ангиотензиновата система, при чувствителни пациенти са докладвани промени в бъбречната функция, включващи бъбречна недостатъчност; тези промени в бъбречната функция могат да бъдат обратими след спиране на лечението.

Други лекарства, които повлияват ренин-ангиотензиновата система, могат да увеличат кръвната урея и серумния креатинин при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или със стеноза на артерията на единствен бъбрек. Подобен ефект е докладван при Losartan-Tchaikapharma; тези промени в бъбречната функция могат да бъдат обратими след спиране на терапията.

Лактоза: Таблетките Losartan-Tchaikapharma съдържат лактоза, поради което е неподходящ при пациенти с вродена непоносимост към галактоза, лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция.

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

Няма данни за клинично значими лекарствени взаимодействия при проведени проучвания с Hydrochlorothiazide, Digoxin, Warfarin, Cimetidine, Ketoconazole, Erythromycin и Phenobarbital (Phenobarbitone). Докладвано е, че Rifampicin и Fluconazole намаляват нивата на активните метаболити. Клинични последици от тези взаимодействия не са установени.

Както при употребата на други инхибитори на ангиотензин II или на ефектите му, така и при едновременното прилагане на Losartan с лекарствени продукти, които водят до задържане на калий или повишават нивата му - например калий-съхраняващи диуретици (напр. Spironolacton, Triamteren, Amiloriride), калиеви добавки или соли заместители, съдържащи калий, може да се наблюдава повишение в серумните нива на калий. В тези случаи се препоръчва повишено внимание при едновременната употреба на посочените лекарствени продукти.

Нестероидните противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВП), включително селективните циклооксигеназа-2 инхибитори (СОХ-2 инхибитори), могат да намалят ефекта на диуретици и други антихипертензивни лекарства. Поради това, антихипертензивния ефект на ангиотензин II може да бъде намален от НСПВП, включително селективните СОХ-2 инхибитори. При някои пациенти с нарушена бъбречна функция, които са били лекувани с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти, включително селективни СОХ-2 инхибитори, едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

##### Употреба по време на бременност

Доказано е, че Losartan potassium има неблагоприятни последици в зародиши и новородени плъхове. Тези ефекти включват намалено телесно тегло, смъртност и/или бъбречна токсичност. Също така е доказано, че в млякото на плъхове е налице значително количество на Losartan и на неговия активен метаболит. Фармакокинетични измервания показват, че тези ефекти се дължат на приложение на лекарствения продукт в късната бременност и по време на кърмене.

Въпреки че няма опит с използването на Losartan-Tchaikapharma при бременни жени, проучванията при животни с Losartan potassium показват увреждане и смърт на плода и новороденото, което се счита, че е фармакологично медирано посредством повлияване на ренин-алдостероновата система. При хора, бъбречната перфузия на плода, която зависи от развитието на ренин-ангиотензиновата система, започва през второто тримесечие; така, че рискът за плода се



увеличава, ако се приема Losartan-Tchaikapharma през второто или третото тримесечие на бременността.

**Употребата на лекарствени продукти, които повлияват директно ренин-ангиотензин-алдостероновата система, през втория и третия триместър на бременността може да причини увреждания и дори смърт на развиващия се зародиш. Поради тази причина Losartan не трябва да се прилага по време на бременност. Ако е диагностицирана бременност, приложението на Losartan трябва да бъде преустановено, колкото е възможно по-скоро.**

#### Употреба по време на лактация

Няма данни за екскрецията на Losartan в майчиното мляко. Доказано е, че Losartan и активният му метаболит се екскретират с млякото на лабораторни плъхове. Поради възможност от неблагоприятни последици за кърмачето, трябва да се вземе решение или за спиране на кърменето, или за спиране на лекарството като се вземе предвид неговата необходимост за майката.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма данни, които да предполагат, че Losartan-Tchaikapharma се отразява върху способността за шофиране и/или работа с машини.

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

Като цяло, лечението с Losartan-Tchaikapharma е добре поносимо, в по-голямата си част, нежеланите реакции са леки и временни, и не изисква прекъсване на терапията. Най-общо честотата на нежеланите лекарствени реакции, които са били докладвани при лечението с Losartan, е сравнима с честотата при плацебо.

Замаяността е единствената съобщена нежелана реакция, свързана с лекарствения продукт, която по време на контролирани клинични проучвания при есенциална хипертония се е проявила с по-голяма честота, отколкото при плацебо при  $\geq 1\%$  от пациентите, третирани с Losartan-Tchaikapharma. Дозо-зависимите ортостатични ефекти са наблюдавани при по-малко от един процент от пациентите. Рядко е съобщавано за обриви, въпреки че появата им по време на контролирани клинични проучвания е по-рядка, отколкото при плацебо.

При тези двойно-слепи контролирани клинични проучвания с Losartan-Tchaikapharma, включващи пациенти с есенциална хипертония, са докладвани следните нежелани лекарствени реакции, които са наблюдавани при  $\geq 1\%$  от пациентите, независимо от връзката с лекарствения продукт:

|                                | Losartan-Tchaikapharma<br>(n = 2085) | Placebo<br>(n = 535) |
|--------------------------------|--------------------------------------|----------------------|
| <i>Общи реакции</i>            |                                      |                      |
| Коремна болка                  | 1,7                                  | 1,7                  |
| Астения-умора                  | 3,8                                  | 3,9                  |
| Гръдна болка                   | 1,1                                  | 2,6                  |
| Едем/подуване                  | 1,7                                  | 1,9                  |
| <i>Сърдечно-съдова система</i> |                                      |                      |
| Палпитации                     | 1,0                                  |                      |
| Тахикардия                     | 1,0                                  |                      |
| <i>Храносмилателна система</i> |                                      |                      |
| Диария                         | 1,9                                  |                      |



|  |      |      |
|--|------|------|
| Диспепсия                                | 1,1  | 1,5  |
| Гадене                                   | 1,8  | 2,8  |
| <i>Опорно-двигателен апарат</i>          |      |      |
| Болка в гърба                            | 1,6  | 1,1  |
| Мускулни крампи                          | 1,0  | 1,1  |
| <i>Нервна система/Психично състояние</i> |      |      |
| Замаяност                                | 4,1  | 2,4  |
| Главоболие                               | 14,1 | 17,2 |
| Безсъние                                 | 1,1  | 0,7  |
| <i>Дихателна система</i>                 |      |      |
| Кашлица                                  | 3,1  | 2,6  |
| Назална конгестия                        | 1,3  | 1,1  |
| Фарингит                                 | 1,5  | 2,6  |
| Смущения от страна на синусите           | 1,0  | 1,3  |
| Инфекции на горните дихателни пътища     | 6,5  | 5,6  |

В контролирано проучване с хипертоници с левокамерна хипертрофия с Losartan-Tchaikapharma е било добре поносимо. Най-честите нежелани реакции, свързани с употребата на лекарствения продукт, са били замаяност, астения/умора и виене на свят.

В проучването LIFE, сред пациентите без диабет при включване в проучването, честотата на новооткрит диабет при Losartan е била по-ниска спрямо Atenolol (242 пациента срещу 320 пациента, съответно,  $p < 0,001$ ). Тъй като в проучването не е включена група на плацебо, не се знае дали се касае за благоприятен ефект на Losartan или на нежеланата реакция на Atenolol.

В контролирано клинично проучване с пациенти с тип 2 с протеинурия Losartan-Tchaikapharma е бил добре поносим. Най-честите нежелани лекарствени реакции, свързани с приема на лекарствения продукт, са били астения/умора, замаяност, хипотония, хиперкалиемия (виж т. 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба).

Следните нежелани реакции се съобщават след пускане на препарат в продажба:

*Нарушения на имунната система:* Свръхчувствителност: анафилактични реакции, ангиоедем, включващ оток на ларинкса и глотиса, причиняващ обструкция на дихателните пътища и/или оток на лицето устните, фаринкса и/или езика при пациенти, лекувани с Losartan; някои от тези пациенти са преживявали преди това ангиоедем с други лекарства, включително ACE инхибитори. Васкулит, включващ пурпурата на Henoch-Schoenlein е рядко докладван.

*Стомашно-чревни нарушения:* Хепатит (докладван рядко), отклонения в чернодробната функция.

*Нарушения на кръвоносната и лимфната система:* Анемия, тромбоцитопения (докладвана рядко).

*Нарушения в мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:* Болки по мускулите (миалгия), артралгия.

*Нарушения на нервната система:* Мигрена.

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан:* Уртикария, пруритус.

#### Лабораторни тестове

По време на контролирани клинични изследвания за есенциална хипертония, клинично важните промени в стандартните лабораторни параметри, рядко се свързват с прилагането на Losartan-Tchaikapharma. Хиперкалиемията (серумен калий  $> 5,5$  mEq/L) се е появила при 1,5% от



пациентите в проучвания за есенциална хипертония. В клинично проучване при пациенти с диабет тип 2 и протеинурия, 9,9 % от пациентите на Losartan-Tchaikapharma и 3,4% от пациентите на плацебо са равни хиперкалиемия (виж т. 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба). Рядко се проявяват покачвания на ALT и обикновено проблемът с тях се решава с прекъсване на терапията.

#### 4.9. Предозиране

Висока смъртност е наблюдавана при опити с лабораторни мишки и плъхове след прилагане на перорална доза от 1 000 mg/kg (3 000 mg/m<sup>2</sup>) и 2 000 mg/kg (11 800 mg/m<sup>2</sup>) (съответно 500 и 1 000 пъти по-висока от препоръчителната максимална дневна доза при хора\*).

Сведенията, свързани с предозиране при хората са ограничени. Най-типичните симптоми са хипотензия и тахикардия; брадикардия може да се прояви при парасимпатикова (вагусова) стимулация. В случай на симптоматична хипотензия, е необходимо да се назначи поддържащо лечение.

Хемодиализата няма ефект за отстраняването на Losartan или на неговия активен метаболит.

\* Изчислена на база 50 kg телесно тегло.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ангиотензин II рецепторен антагонист.  
АТС код: C09CA01.

Losartan е перорален, селективен ангиотензин II рецепторен антагонист (тип AT<sub>1</sub>). Ангиотензин II се свързва селективно само с AT<sub>1</sub> рецепторите, локализирани в различни тъкани в организма (например в гладко-мускулната тъкан на кръвоносните съдове, надбъбречните жлези, бъбреците, и сърцето). В резултат се наблюдава вазоконстрикция и освобождаване на алдостерон. Ангиотензин II стимулира и пролиферацията на клетките на гладките мускули. При *in vitro* и *in vivo* проучвания е установено, че Losartan и неговия физиологично активен метаболит – карбоксилова киселина (Е-3174) блокират всички физиологични ефекти на ангиотензин II, независимо от източника или пътя на синтеза.

По време на прилагането на Losartan, отстраняването на отрицателната обратна връзка на ангиотензин II върху секрецията на ренин води до увеличаване на действието на плазмени ренин. Това от своя страна предизвиква повишение в плазмените нива на ангиотензин II. Независимо от тези промени, антихипертензивната активност и понижението в плазмената концентрация на алдостерон се запазват, което показва ефективна блокада на ангиотензин II рецептора.

Losartan се свързва селективно с AT<sub>1</sub> рецепторите и не повлиява други хормонални рецептори или йонни канали, участващи в кардиоваскуларната регулация. Освен това, установено е, че Losartan не инхибира активността на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE), наричан още кининаза II, отговорен за разграждането на брадикинина. Следователно ефектите, които не са директно свързани с блокирането на AT<sub>1</sub> рецепторите, не се свързват с употребата на Losartan. Това са потенцирането на брадикинин-медираните ефекти, отокът (1,7 % при употребата на Losartan спрямо 1,9 % при плацебо-групата) или мускулната слабост (3,8 % при Losartan спрямо 3,9 % плацебо).



Доказано е, че благодарение на специфичния си механизъм на действие, Losartan инхибира ефектите на ангиотензин I и ангиотензин II и не повлиява тези на брадикинина. За разлика от него, за ACE – инхибиторите е доказано, че блокират ефектите на ангиотензин I и усилват тези на брадикинина, а не повлияват ефекта на ангиотензин II.

В проучвания, проведени специално с цел установяване честотата на кашлица при пациенти, лекувани с Losartan, в сравнение с пациенти, лекувани с ACE – инхибитори, случаите на кашлица при пациенти, приемащи Losartan или Hydrochlorothiazide са значително по-малко от тези, при пациенти, лекувани с ACE – инхибитори. Освен това в общ анализ на 16 клинични проучвания с двойно-сляп опит при 4 131 пациенти, случаите на суха кашлица при пациенти, приемащи Losartan са сходни (установени са при 3,1 % от пациентите) с тези, докладвани за плацебо групата (2,6 %) или с тези на приемали Hydrochlorothiazide (4,1 %), докато честотата на лекуваните с ACE – инхибитори е 8,8 %.

При недиабетни пациенти с протеинурия, прилагането на Losartan potassium значително намалява протеинурията, частичната екскреция на албумин и IgG. Losartan поддържа скоростта на гломерулната филтрация и редуцира фракцията на филтрацията. Като цяло, Losartan причинява намаляване в серумната пикочна киселина (обикновено < 0,4 mg/dL), чийто ефект е траен при продължителна терапия.

Установено е, че Losartan няма ефект върху автономните рефлексии и няма съществен ефект върху плазмените нива на норадреналина.

Дози от 25 mg и 50 mg Losartan, при пациенти с левокамерна недостатъчност, водят до позитивен хемодинамичен и неврохормонален ефект, характеризиращи се с повишаване на сърдечния индекс, намаляване на вклиненото белодробно капилярно налягане, системното съдово съпротивление, средно артериално налягане и сърдечна честота и намаляване на нивата, съответно на циркулиращите алдостерон и норадреналин. Появата на хипотензия при тези пациенти със сърдечна недостатъчност, е свързана с дозата.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорално приложение Losartan се абсорбира добре и се метаболизира като при първо преминаване през черния дроб образува карбоксилна киселина, която представлява и активната форма. Системната бионаличност на Losartan е приблизително 33 %, като средната пикова концентрация на Losartan и неговия активен метаболит се достига съответно за 1 и за 3 - 4 часа след приема. Не са установени клинично значими промени в профила на плазмената концентрация на Losartan в случаите, когато е приеман със стандартно количество храна.

### Разпределение

Losartan и неговия активен метаболит се свързват в голяма степен с плазмените протеини ( $\geq 99\%$ ), главно с албумините. Обемът на разпределение на Losartan е 34 l. При проучвания с лабораторни плъхове е установено, че Losartan почти не преминава през кръвомозъчната бариера.

### Метаболизъм

Около 14 % от интравенозно или перорално приложената доза Losartan се метаболизира до активни метаболити. При изследвания с радиоактивен  $^{14}\text{C}$ -белязан Losartan potassium, е установено, че циркулиращите молекули са тези на Losartan и на неговия активен метаболит. Другите метаболити не са фармакологично активни.

### Елиминиране

Плазменният клирънс на Losartan е приблизително 600 ml/min, а на неговия активен метаболит съответно 50 ml/min. Бъбречния клирънс на Losartan е около 74 ml/min, а на активния му метаболит – съответно 26 ml/min. След перорален прием около 4 % от дозата Losartan се



екскретират непроменени с урината, и около 6 % се екскретират под формата на активен метаболит. Фармакокинетичната крива на Losartan и неговия активен метаболит е с линеен ход до перорална доза от 200 mg.

След перорално приложение, плазмените концентрации на Losartan и неговия активен метаболит намаляват полиекспоненциално като крайният елиминационен полуживот е съответно около 2 часа за Losartan и съответно 6-9 часа за активния му метаболит. Не съществуват данни за кумулация на Losartan или на активния му метаболит в плазмата при прием на дози от 100 mg Losartan един път дневно.

Losartan се елиминира допълнително и чрез жлъчна и уринна екскреция. След орална доза от <sup>14</sup>C-белязан Losartan при хора, се откриват около 35 % от радиоактивността в урината и 58 % - в изпражненията.

#### Специфични популационни групи

Установено е, че при пациенти с лека до умерена алкохолна цироза на черния дроб, плазмените концентрации на Losartan и на активния му метаболит, са по-високи съответно с 5 и 1,7 пъти, в сравнение с тези на контролната група.

Серумните концентрации на Losartan са останали непроменени при пациенти, чийто креатининов клирънс е над 10 ml/min.

При пациенти с нормална бъбречна функция, площта под кривата AUC е била около 2 пъти по-голяма в сравнение с пациенти, подложени на диализа.

Серумната концентрация на активният метаболит на Losartan не се е повлияла значително при пациенти с бъбречна недостатъчност или на хемодиализа. Получените резултати показват, че нито Losartan, нито активният му метаболит могат да се отстранят посредством хемодиализа.

#### Деца и подрастващи

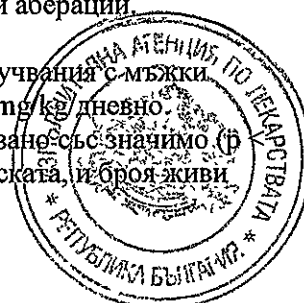
Проучвания върху фармакокинетиката на Losartan са проведени при деца с хипертония на възраст от 1 месец до 16 години, приемащи еднократно приблизително от 0,54 до 0,77 mg/kg телесно тегло Losartan (средна доза). Получените резултати потвърждават образуването на активния метаболит на Losartan при всички изследвани възрастови групи. Установено е също, че фармакокинетиката на Losartan и на активната му форма са аналогични, както сред отделните групи изследвани деца, така и при сравнение с пациенти на средна възраст.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Няма данни за карциногенност на Losartan potassium при проучвания с лабораторни плъхове и мишки. Изследванията са проведени за период съответно от 105 и 92 седмици. При женските плъхове, на които е прилагана най-високата доза (270 mg/kg/дневно) е имало малко по-голяма честота на панкреасен ацинарен аденом. Максимално допустимите дози (270 mg/kg/дневно при плъхове, 200 mg/kg/дневно при мишки) са осигурили системно експониране към Losartan и неговите фармакологично активни метаболити, което е било приблизително 160 и 90 пъти (плъхове) и 30- и 15 пъти по-голямо от това при 50 kg човек, на който се дава 100 mg дневно.

Losartan potassium е показал негативен резултат както в изпитванията за мутагенност при микроби и при изпитванията за мутагенност с V-79 клетки от бозайници, така и при *in vitro* алкалната елудия и при *in vitro* и *in vivo* изпитвания за хромозомни аберации. Освен това, активният метаболит не е показал данни за генотоксичност в изпитванията за мутагенност при микроби, *in vitro* алкалната елудия и при *in vitro* изпитванията за хромозомни аберации.

Плодовитостта и репродуктивните възможности не са били повлияни в проучвания с мъжки плъхове, на които са давани дози Losartan potassium до приблизително 150 mg/kg дневно. Прилагането на токсични дози при женски (300/200 mg/kg/ден) е било свързано със значимо (p < 0,05) намаление на броя жълти тела на женската, броя имплантации на женската, и броя живи





фетуси на женската при Цезарово сечение. При 100 mg/kg/дневно е наблюдавано само намаление на броя на жълтите тела на женската. Връзката на тези резултати с лекарственото лечение не е ясна, тъй като при тези дози не е имало ефект върху броя на имплантации на бременна женска, процента постимлантационни загуби, и живите животни на котило при раждане. При небременни плъхове, при които са прилагани дози 135 mg/kg/дневно за 7 дни, системната експозиция (площта под кривата – AUC) към Losartan и активния му метаболит е била приблизително 66 и 26 пъти по-голяма от експозицията, която се постига при мъже при максималната препоръчителна дневна доза (100 mg).

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

*Losartan-Tchaikapharma 50 mg филмирани таблетки*

| Име на помощното вещество:        | Количество в mg |
|-----------------------------------|-----------------|
| <b>Сърцевина на таблетката:</b>   |                 |
| Starch, pregelatinised            | 15,000          |
| Sodium starch glycolate           | 10,000          |
| Lactose monohydrate               | 35,100          |
| Cellulose, microcrystalline       | 78,000          |
| Magnesium stearate                | 1,900           |
| <b>Външен слой на таблетката:</b> |                 |
| Hydroxypropylcellulose            | 3,125           |
| Titanium dioxide                  | 1,875           |

*Losartan-Tchaikapharma 100 mg филмирани таблетки*

| Име на помощното вещество:        | Количество в mg |
|-----------------------------------|-----------------|
| <b>Сърцевина на таблетката:</b>   |                 |
| Starch, pregelatinised            | 30,000          |
| Sodium starch glycolate           | 70,200          |
| Lactose monohydrate               | 156,000         |
| Cellulose, microcrystalline       | 20,000          |
| Magnesium stearate                | 3,800           |
| <b>Външен слой на таблетката:</b> |                 |
| Hydroxypropylcellulose            | 3,125           |
| Titanium dioxide                  | 1,875           |

### 6.2. Несъвместимости

Не са докладвани.

### 6.3. Срок на годност

3 години.

### 6.4. Специални условия за съхранение



Да се съхранява при температура под 25°C.  
Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

#### **6.5. Данни за опаковката**

Losartan-Tchaikapharma 50 mg филмирани таблетки се предлага на пазара в блистери (Alu/PVC) по 10 филмирани таблетки, картонена кутия 3 x 10.

Losartan-Tchaikapharma 100 mg филмирани таблетки се предлага на пазара в блистери (Alu/PVC) по 10 филмирани таблетки, картонена кутия по 3 x 10.

#### **6.6. Специални указания за употреба**

Няма

#### **7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

“Чайкафарма Висококачествените лекарства” АД  
гр. Варна 9000, “Н.Й.Вапцаров” № 1, България

#### **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

#### **9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРТСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Септември, 2007

