

1.3.1	Losartan potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	CZ

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

**Lorista 12.5 mg film-coated tablets**

**Lorista 25 mg film-coated tablets**

**Lorista 50 mg film-coated tablets**

**Lorista 100 mg film-coated tablets**

Лориста 12,5 mg филмирани таблетки

Лориста 25 mg филмирани таблетки

Лориста 50 mg филмирани таблетки

Лориста 100 mg филмирани таблетки

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 12,5 mg, 25 mg, 50 mg или 100 mg лозартан калий (*losartan potassium*), еквивалентен респективно на 11,4 mg, 22,9 mg, 45,8 mg и 91,6 mg лозартан

Помощни вещества: лактоза монохидрат

Лориста 12,5 mg: 13,7 mg в таблетка

Лориста 25 mg: 27,3 mg в таблетка

Лориста 50 mg: 54,7 mg в таблетка

Лориста 100 mg: 109,3 mg в таблетка

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Лориста 12,5 mg: овални, изпъкнали, жълти, филмирани таблетки.

Лориста 25 mg: овални, изпъкнали, жълти, филмирани таблетки, таблетки с делителна черта от едната страна

Лориста 50 mg: кръгли, изпъкнали, бели филмирани таблетки, със скосени краища, с делителна черта от едната страна.

Лориста 100 mg: овални, изпъкнали, бели филмирани таблетки.

Таблетките от 25 mg и 50 mg могат да се делят на две равни части.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Лечение на бъбречно заболяване при 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),

1.3.1	Losartan potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	CZ

когато лечение с АСЕ инхибитори не се счита за подходящо поради несъвместимост, особено кашлица, или противопоказание. Пациенти със сърдечна недостатъчност, които са стабилизирани с АСЕ инхибитор, не трябва да преминават към лозартан. Пациентите трябва да имат левокамерна фракция на изтласкване  $\leq 40\%$  и трябва да бъдат стабилизирани с лечението на хроничната сърдечна недостатъчност. Намаление на риска от инсулт при пациенти с хипертония с левокамерна хипертрофия документирана с ЕКГ (вж. точка 5.1 Проучване LIFE, раса).

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Таблетките лозартан трябва да се приемат с чаша вода.  
Лориста може да се прилага със или без храна.

##### Хипертония

Обичайната начална и поддържаща доза при повечето пациенти е 50 mg един път дневно. 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). Лозартан може да се прилага с други антихипертензивни средства, особено с диуретици (напр. хидрохлортиазид).

##### Хипертония при педиатрични пациенти

Данните относно ефективността и безопасността на лозартан при деца и подрастващи на възраст 6-16 години при лечение на хипертония са ограничени (вж. точка 5.1: Фармакодинамични свойства). Съществуващите фармакокинетични данни при деца с хипертония на възраст над един месец (вж. точка 5.2 Фармакокинетични свойства) са ограничени.

За пациенти, които са в състояние да приемат таблетки, препоръчителната доза е 25 mg един път дневно при пациенти  $> 20$  до  $< 50$  kg. По изключение дозата може да бъде повишена до максимум 50 mg един път дневно. Дозата следва да бъде коригирана според повлияването на кръвното налягане.

При пациенти  $> 50$  kg, обичайната доза е 50 mg един път дневно. По изключение 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.

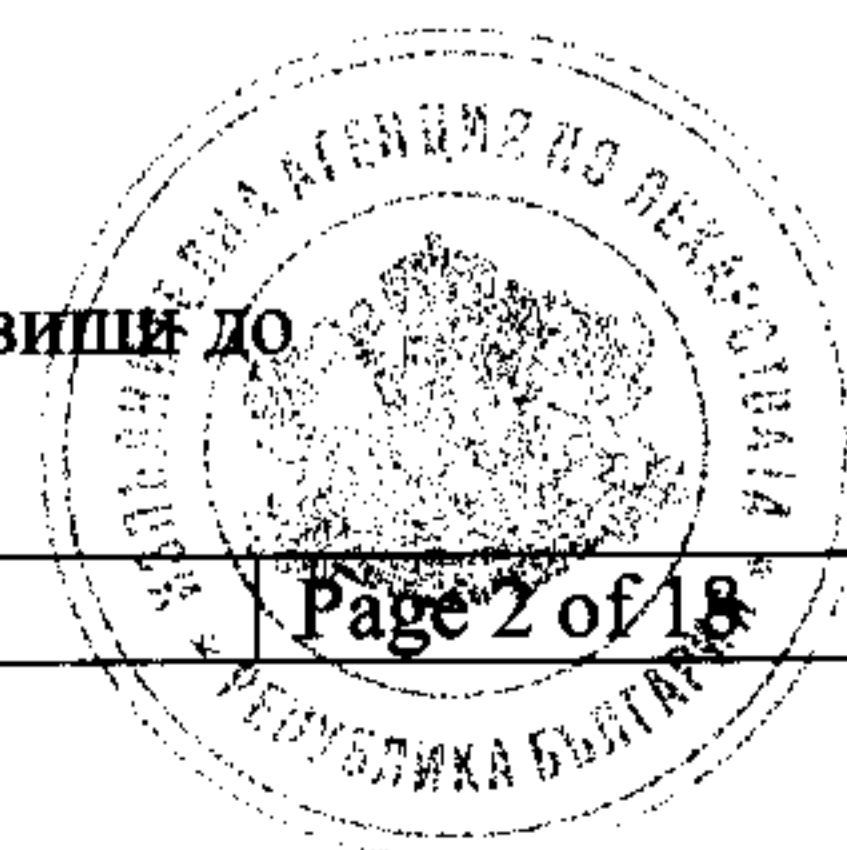
Лозартан не се препоръчва за приложение при деца на възраст под 6 години, тъй като данните за тези групи пациенти са ограничени.

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

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

##### Хипертензивни пациенти с диабет тип II с протеинурия $\geq 0,5$ g/ден

Обичайната начална доза е 50 mg един път дневно. Дозата може да се повиши до



1.3.1	Losartan potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	CZ

100 mg един път дневно според повлияването на кръвното налягане след първия месец от започването на лечението. Лозартан може да се прилага с други антихипертензивни средства (напр. диуретици, блокери на калциевите канали, алфа- или бета-блокери и средства с централно действие) както и с инсулин и други често използвани хипогликемични средства (напр. сулфонилурейни препарати, глитазони и гликозидазни инхибитори).

#### Сърдечна недостатъчност

Обичайната начална доза лозартан 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.

#### Намаление на риска от инсулт при хипертензивни пациенти с левокамерна хипертрофия документирана с ЕКГ.

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

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

При пациенти с понижен вътресъдов обем (напр. лекувани с високи дози диуретици), трябва да се прецени 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 би следвало да се прецени приложението на по-ниска доза. Няма лечебен опит с пациенти с тежко чернодробно увреждане. Поради това лозартан е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### Използване в старческа възраст

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

### **4.3 Противопоказания**

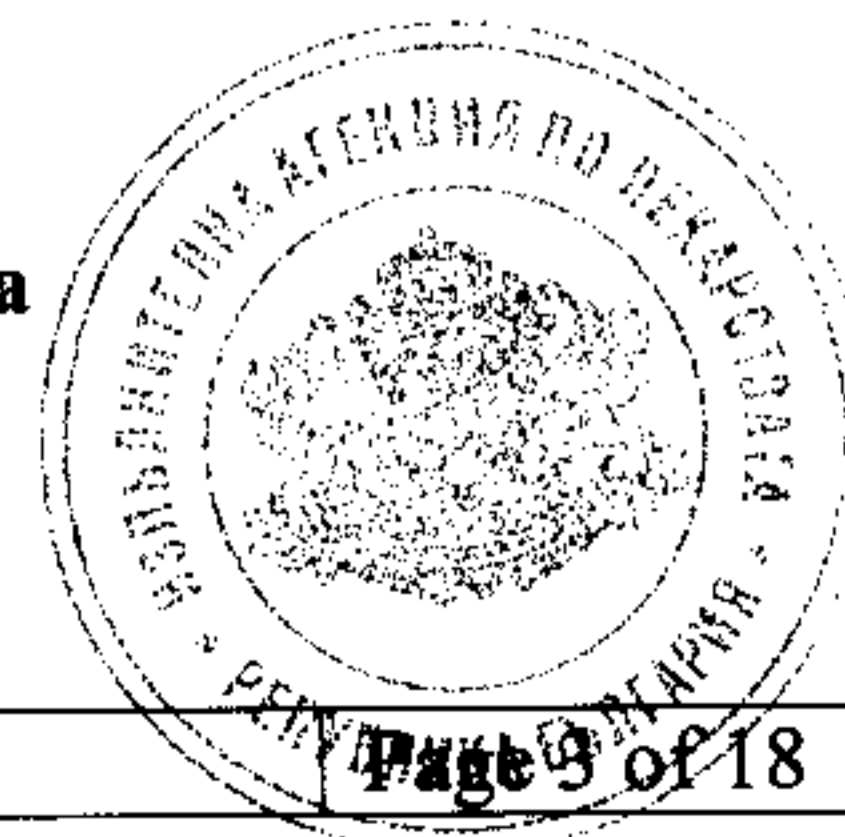
Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества (вж. точка 4.4 и 6.1).

Тежко чернодробно увреждане

Втори и трети триместър на бременност (вж. точка 4.4 и 4.6).

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

#### Свръхчувствителност



1.3.1	Losartan potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	CZ

**Ангиоедем.** Пациенти с анамнеза за ангиоедем (подуване на лицето, устните, гърлото и/или езика) трябва да бъдат непрекъснато наблюдавани (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, ограничения на приема на сол с храната, диария или повръщане. Тези състояния следва да бъдат коригирани преди приложението на лозартан, или да се използва по-ниска начална доза (вж. точка 4.2). Това се отнася и за деца.

#### Електролитен дисбаланс

Електролитните дисбаланси са чести при пациенти с бъбречно увреждане, с или без диабет, и трябва да бъдат коригирани. В клинично проучване с пациенти с диабет тип 2 с нефропатия, честотата на хиперкалиемията е по-висока в групата лекувана с Лориста в сравнение с групата на плацебо (вж. точка 4.8, 'Хипертония и диабет тип 2 с бъбречно заболяване - Проучвания' и 'Постмаркетингов опит - Проучвания' Поради това стойностите на плазмените концентрации на калий и креатининовия клирънс трябва да бъдат непрекъснато наблюдавани, особено при пациенти със сърдечна недостатъчност и креатининов клирънс 30-50 ml/min.

Едновременното приложение на калий-съхраняващи диуретици, хранителни добавки с калий и калий-съдържащи заместители на солта заедно с лозартан не се препоръчва (вж. точка 4.5).

#### Увреждане на чернодробната функция

Според фармакокинетичните данни, които показват значимо повишение на плазмените концентрации на лозартан при пациенти с цироза, при пациенти с анамнеза за чернодробно увреждане следва да се прецени прилагането на по-ниска доза. Няма опит от лечение с лозартан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Поради това лозартан не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

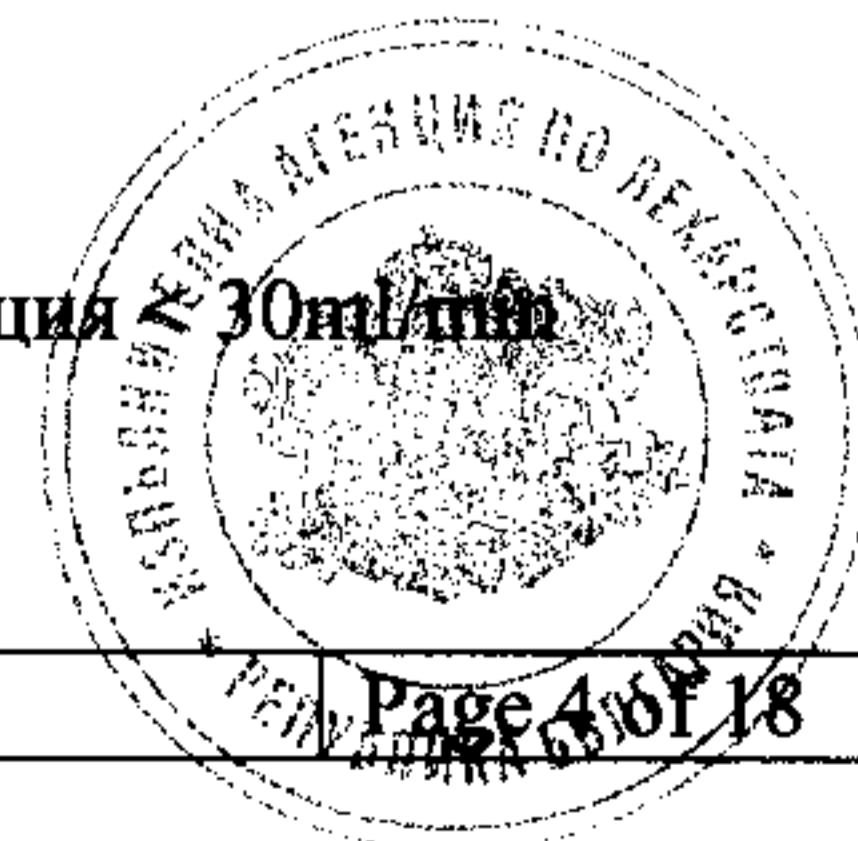
Лозартан не се препоръчва и при деца с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

#### Увреждане на бъбречната функция

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

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

Лозартан не се препоръчва при деца със скорост на гломерулна филтрация  $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , тъй като няма налични данни (вж. точка 4.2).





1.3.1	Losartan potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	CZ

Бъбречната функция следва да се наблюдава редовно при лечение с лозартан, тъй като може да настъпи влошаване. Това се отнася особено при прилагане на лозартан при други състояния (повишена температура, дехидратация), които биха могли да увредят бъбречната функция.

Има данни, че едновременното приложение на лозартан и АСЕ-инхибитори уврежда бъбречната функция. Поради това едновременното приложение не се препоръчва.

#### Бъбречна трансплантация

Няма опит при пациенти с неотдавнашна бъбречна трансплантация.

#### Първичен хипералдостеронизъм

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм обикновено не отговарят на антихипертензивни лекарства, действащи чрез потискане на системата ренин-ангиотензин. Поради това използването на таблетки лозартан не се препоръчва.

#### Коронарно сърдечно заболяване и цереброваскуларна болест

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

#### Сърдечна недостатъчност

При пациенти със сърдечна недостатъчност, с или без бъбречно увреждане, съществува – както и при други лекарства действащи на системата ренин-ангиотензин риск от тежка артериална хипотония и (често остро) бъбречно увреждане. Няма достатъчно терапевтичен опит с лозартан при пациенти със сърдечна недостатъчност и съпровождащо тежко бъбречно увреждане, при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (клас IV по NYHA), както и при пациенти със сърдечна недостатъчност и симптоматични животозастрашаващи сърдечни аритмии. Поради това лозартан трябва да се използва внимателно при тези групи пациенти. Комбинацията от лозартан и бета-блокери би следвало да се използва внимателно (вж. 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.

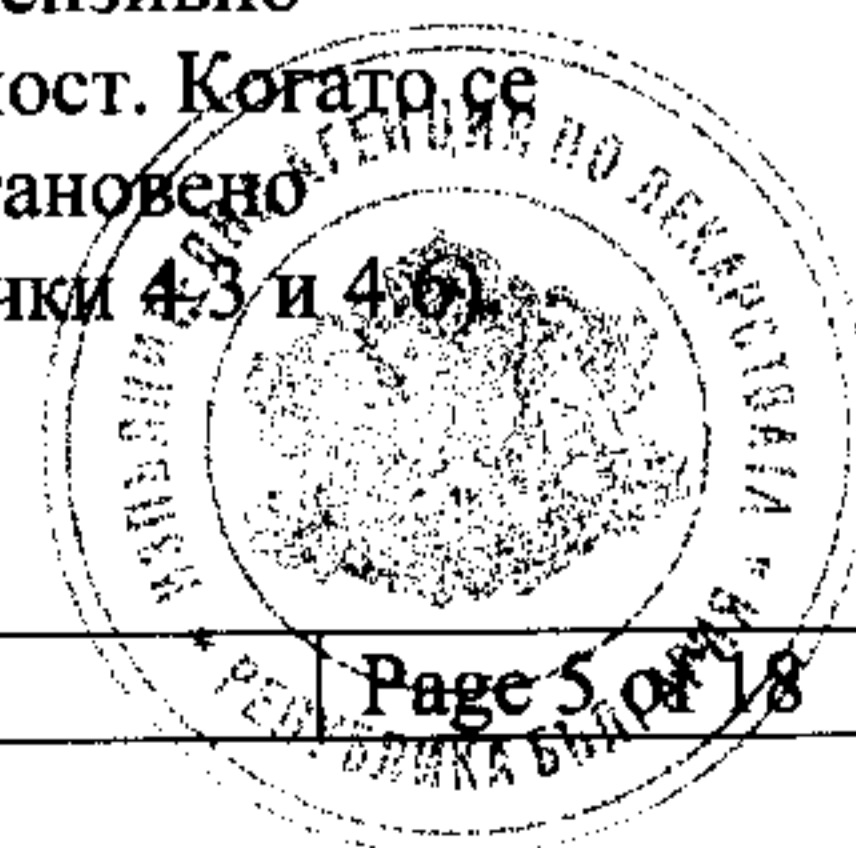
#### Галактозна непоносимост, Lapp лактозен дефицит, глюкозо-галактозна малабсорбция

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

#### Бременност

Лечение с лозартан не трябва да се започва по време на бременност. Освен в случаите, когато непрекъснато то лечение с лозартан се счита за крайно необходимо, планиращи бременност пациентки трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност за използване при бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с лозартан 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



1.3.1	Losartan potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	CZ

Както се наблюдава при инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, лозартан и останалите ангиотензинови антагонисти са видимо по-слабо ефикасни за понижаване на кръвното налягане при черната раса в сравнение с останалите раси, най-вероятно поради по-голямото разпространение на състояния с нисък ренин в популацията хипертоници от черната раса.

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

Други антихипертензивни средства могат да повишат хипотензивното действие на лозартан. Други вещества, предизвикващи хипотония са трициклични антидепресанти, антипсихотици, баклофен, амифостин. Едновременното използване с тези лекарства, които понижават кръвното налягане, като основно или нежелано действие, може да повиши риска от хипотония.

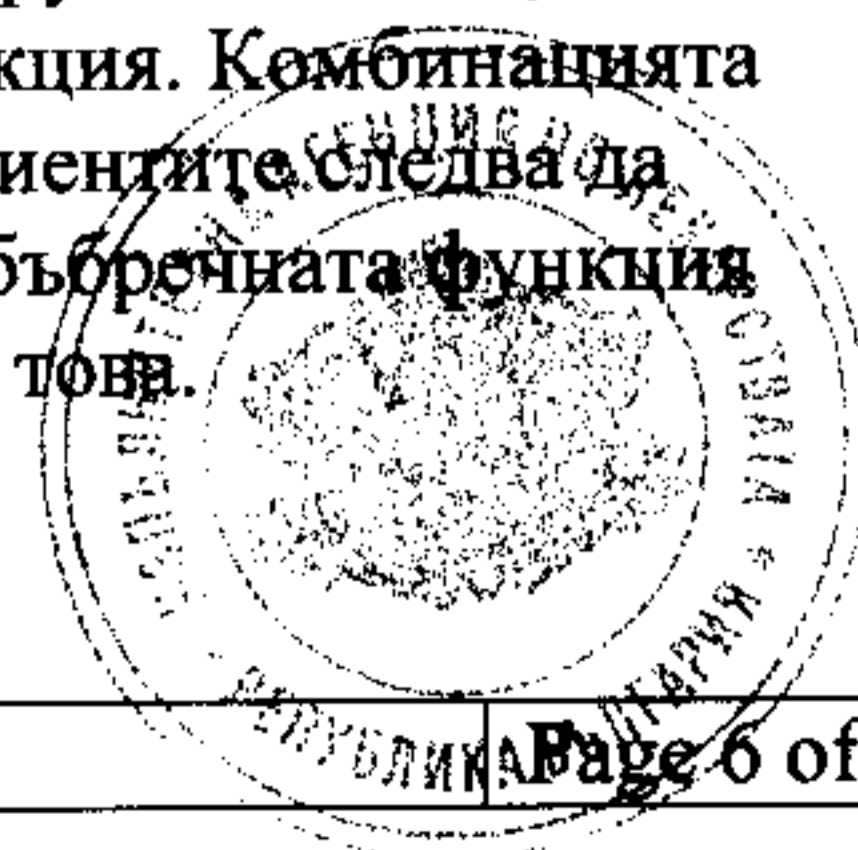
Лозартан се метаболизира предимно от цитохром P450 (CYP) 2C9 до активен карбокси-киселинен метаболит. В клинично изпитване е установено, че флуконазол (инхибитор на CYP2C9) намалява експозицията на активния метаболит с приблизително 50%. Установено е, че едновременното лечение с лозартан и рифампицин (индуктор на ензими на метаболизма) дава 40% понижение на плазмената концентрация на активния метаболит. Клиничното значение на този ефект не е известно. Не се установява разлика в ефекта при едновременно лечение с флувастатин (слаб инхибитор на CYP2C9).

Както при други лекарства, които блокират ангиотензин II или неговите ефекти, съпровождащото приложение на други лекарства, които задържат калия (например калий-съхраняващи диуретици: амилорид, триамтерен, спиронолактон) или могат да повишат нивата на калия (напр. хепарин), хранителни добавки с калий или калий-съдържащи заместители на солта, може да доведе до повишаване на керумния калий. Съпровождащо лечение не се препоръчва.

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

Когато ангиотензин II антагонист се прилага едновременно с НСПВС (т.е. селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози и неселективни НСПВС), може да се настъпи отслабване на антихипертензивния ефект. Едновременното приложение 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 повишаване на серумния калий, особено при пациенти с незадоволителна преди това бъбречна функция. Комбинацията следва да се прилага внимателно, особено в старческа възраст. Пациентите следва да бъдат адекватно оводнявани и трябва да се обърне внимание на наблюдение на бъбречната функция след започване на едновременно лечение, както и периодично след това.

#### **4.6 Бременност и кърмене**



1.3.1	Losartan potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	CZ

### *Бременност*

Използването на лозартан не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. Точка 4.4). Използването на лозартан е противопоказано през 2-ри и 3-ти триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните доказателства за риск от тератогенност след лечение с 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 (AIIA), подобни рискове биха могли да съществуват при този клас лекарства. Освен в случаите, когато непрекъснато лечение с ARB се счита за крайно необходимо, планиращи бременност пациентки трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност за използване при бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с лозартан трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че лечението с лозартан през втория и третия триместър на бременността индуцира фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също 5.3).

Ако през втория триместър на бременността се проведе лечение с AIIA, се препоръчва ехографски контрол на бъбречната функция и черепа.

Новородени, чиито майки са се лекували с AIIA, би следвало да са под непрекъснат контрол за хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4).

### *Кърмене*

Тъй като няма налична информация относно използването на Лориста по време на кърменето, Лориста не се препоръчва и алтернативни лечения с по-добри профили на безопасност, установени по време на кърменето, са за предпочитане, особено при кърмещи новородено или недоносено дете.

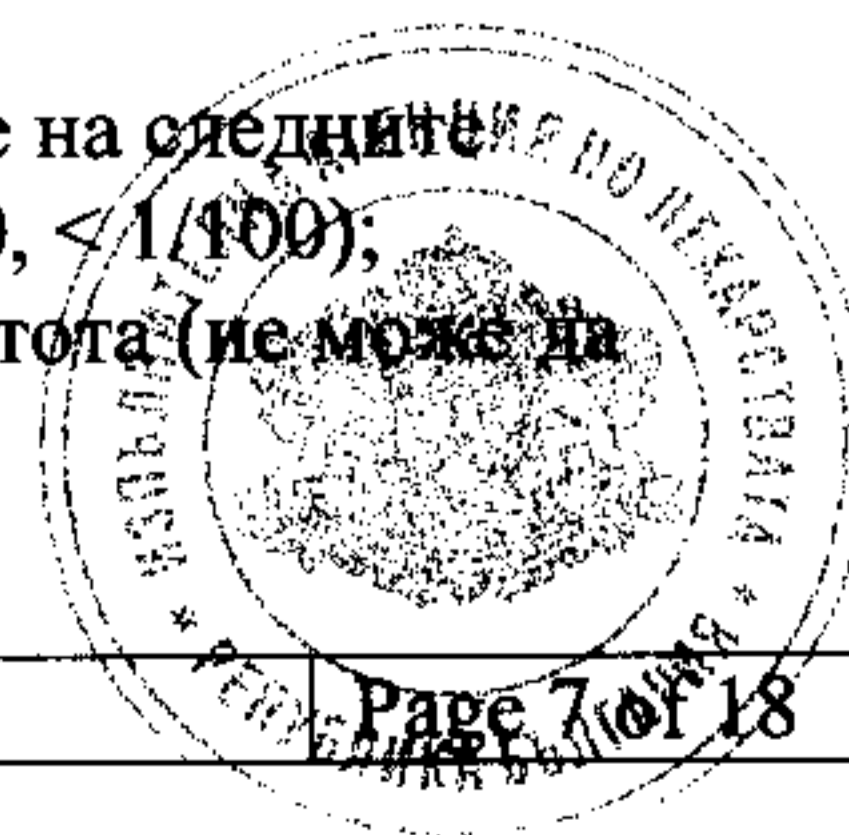
## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Когато се шофира или работи с машина обаче трябва да се има предвид, че, макар и рядко, при провеждане на антихипертензивно лечение може да се появи замаяване и сънливост, особено при започване на лечението или при повишаване на дозата.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Честотата на нежеланите лекарствени реакции се определя с използване на следните условия: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (не може да се определи по наличните данни).



1.3.1	Losartan potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	CZ

В контролирани клинични изпитвания за есенциална хипертония при хипертензивни пациенти с левокамерна хипертрофия и хронична сърдечна недостатъчност както и при хипертония и захарен диабет тип 2 с бъбречно заболяване, най-често срещаната нежелана реакция е замайване.

#### Хипертония

В контролирани клинични изпитвания при есенциална хипертония с лозартан се наблюдават следните нежелани лекарствени реакции

#### *Нарушения на нервната система*

Чести: замайване, световъртеж

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

#### *Стомашно-чревни нарушения:*

Нечести: коремна болка, запек

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

Нечести: астения, умора, оток

#### Хипертензивни пациенти с левокамерна хипертрофия

В контролирани клинични изпитвания при хипертензивни пациенти с левокамерна хипертрофия се наблюдават следните нежелани лекарствени реакции:

#### *Нарушения на нервната система:*

чести: замайване

#### *Нарушения на лабиринта и ухото:*

чести: световъртеж

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

чести: астения/умора

#### Хронична сърдечна недостатъчност

В контролирани клинични изпитвания с пациенти със сърдечна недостатъчност се наблюдават следните нежелани лекарствени реакции:

#### *Нарушения на нервната система:*

нечести: замайване, главоболие

редки: парестезия

#### *Сърдечни нарушения:*





1.3.1	Losartan potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	CZ

редки: синкоп, предсърдно мъждене, цереброваскуларен инцидент

*Съдови нарушения:*

нечести: хипотония, включително ортостатична хипотония

*Респираторни, гръдни 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

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

В контролирано клинично изпитване при пациенти с диабет тип 2 с протеинурия (проучване RENAAL, вж.точка 5.1) най-често наблюдаваните лекарствено-свързани нежелани реакции при лозартан са следните:

*Нарушения на нервната система:*

чести: замаяване

*Съдови нарушения:*

чести: хипотония

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:*

чести: астения/умора

*Изследвания:*

чести: хипогликемия, хиперкалиемия

При пациенти получавали лозартан следните нежелани реакции се срещат по-често отколкото при получавалите плацебо:

*Нарушения на кръвоносната и лимфна системи:*

с неизвестна честота: анемия

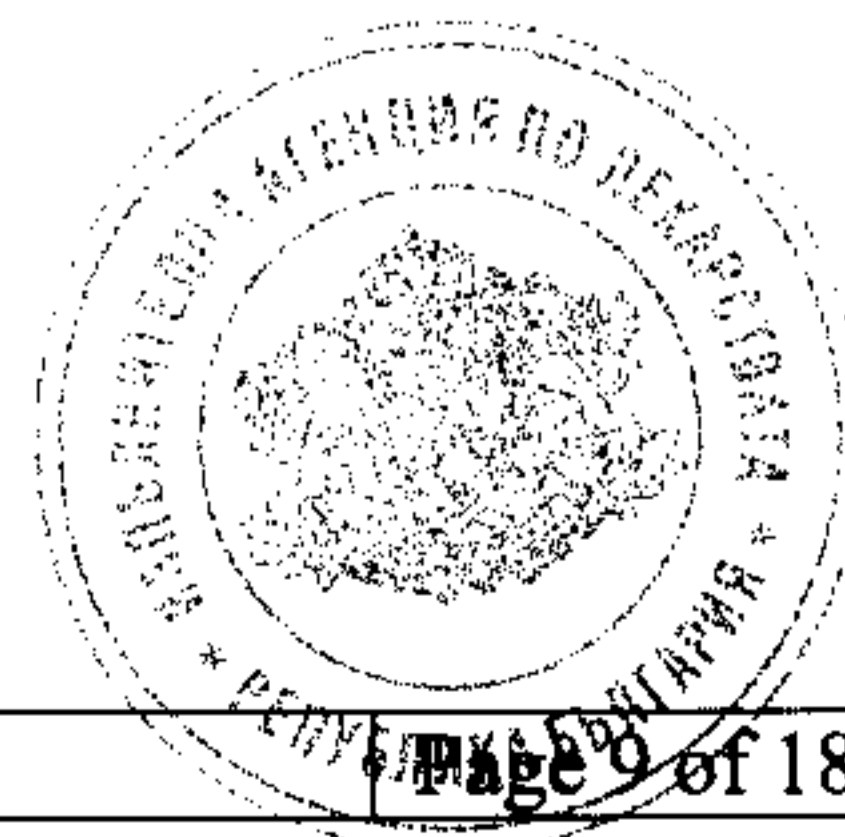
*Сърдечни нарушения:*

с неизвестна честота: синкоп, палпитации

*Съдови нарушения:*

с неизвестна честота: ортостатична хипотония

*Стомашно-чревни нарушения:*



1.3.1	Losartan potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	CZ

с неизвестна честота: диария

*Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:*

с неизвестна честота: болка в гърба

*Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:*

с неизвестна честота: инфекции на пикочните пътища

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:*

с неизвестна честота: грипоподобни симптоми

#### Постмаркетингов опит

В постмаркетингови условия са наблюдавани следните нежелани лекарствени реакции:

*Нарушения на кръвоносната и лимфна системи:*

с неизвестна честота: Анемия, тромбоцитопения

*Нарушения на имунната система:*

редки: свръхчувствителност: анафилактична реакция, ангиоедем, включително оток на ларинкса и глотиса, причиняващи запушване на дихателните пътища и/или оток на лицето, устните, фаринкса и/или езика; при някои от тези пациенти ангиоедемът е наблюдаван в миналото във връзка с прилагането на други лекарства, включително ACE инхибитори, васкулит, включително пурпура на Henoch-Schonlein.

*Нарушения на нервната система:*

с неизвестна честота: мигрена

*Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:*

с неизвестна честота: кашлица

*Стомашно-чревни нарушения:*

с неизвестна честота: диария

*Хепато-билиарни нарушения:*

редки: хепатит

с неизвестна честота: аномалии в чернодробните функции

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан:*

с неизвестна честота: уртикария, сърбеж, обрив

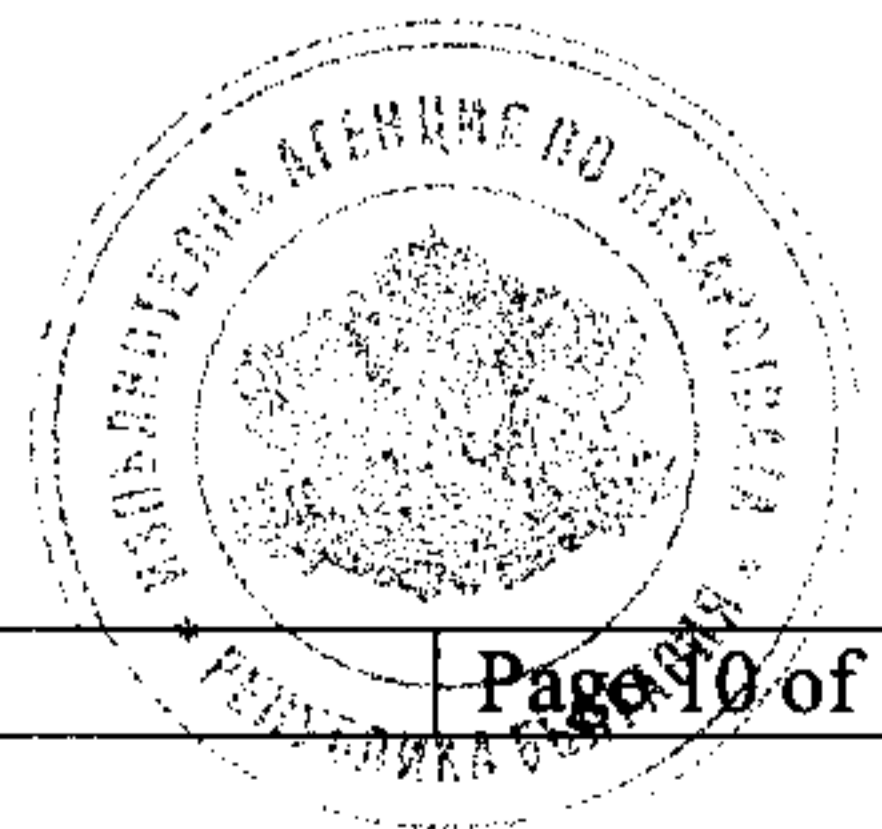
*Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:*

с неизвестна честота: миалгия, артралгия

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:*

чести: астения, умора

*Нарушения на бъбреците:*



1.3.1	Losartan potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	CZ

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

#### *Изследвания:*

В контролирани клинични изпитвания клинично значими промени в стандартните лабораторни параметри рядко се свързват с прилагането на таблетки лозартан. Рядко има повишение на ALT, като обикновено при прекратяване на лечението отклонението се нормализира. Хиперкалиемия (серумен калий > 5,5 mmol/l) имат 1,5 % от пациентите, участвали в клинични изпитвания при хипертония. В клинично изпитване, проведено с пациенти с диабет тип 2 с нефропатия, 9,9 % от пациентите, лекувани с таблетки лозартан получават хиперкалиемия > 5,5 mEq/l, както и 3,4 % от пациентите, третирани с плацебо (вж. точка 4.4, 'Електролитни нарушения').

В контролирано клинично изпитване с пациенти със сърдечна недостатъчност се съобщава за повишаване на кръвната урея и серумния калий.

Профилът на нежеланите реакции при пациенти в детска възраст е близък до наблюдавания при възрастни пациенти. Данните от педиатричната популация са ограничени.

## **4.9 Предозиране**

### *Симптоми на интоксикация*

До момента няма опит с предозиране при хора. Най-вероятните симптоми, в зависимост от размера на предозиране, са хипотония, тахикардия, възможна брадикардия.

### *Лечение на интоксикацията*

Мерките зависят от времето до приемане на лекарството и вида и тежестта на симптомите. Приоритет следва да се даде на стабилизиране на кръвообращението. След перорален прием е показано приложението на достатъчна доза активен въглен. След това, трябва да се осъществи непрекъснато наблюдение на жизнените показатели. При необходимост жизнените показатели следва да се коригират.

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

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

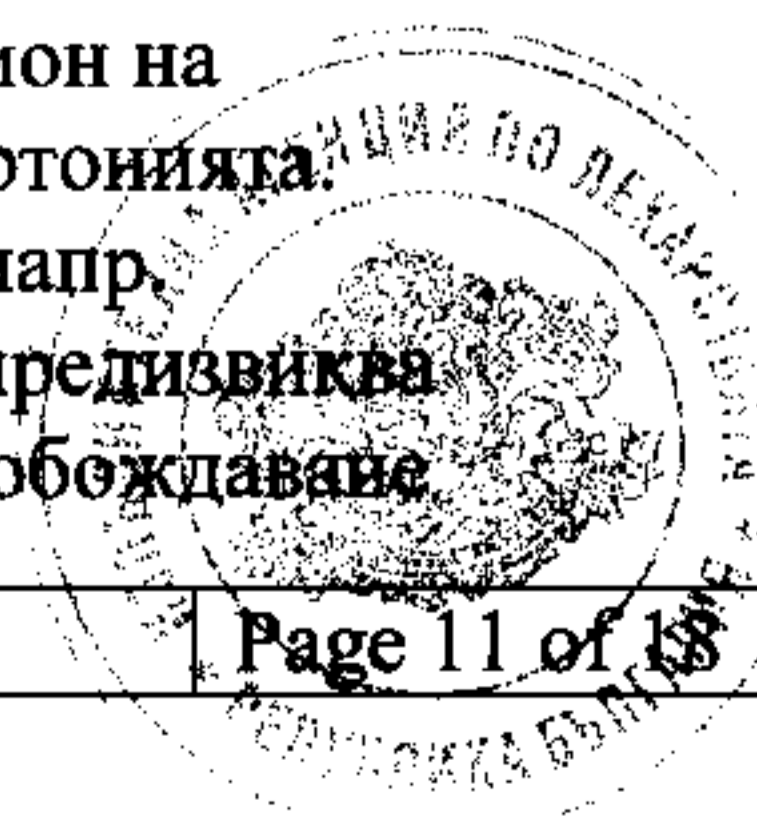
### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II рецепторни антагонисти, АТС код: C09CA01

Лозартан е синтетичен перорален ангиотензин-II рецепторен (тип AT1) антагонист.

Ангиотензин II, който е мощен вазоконстриктор, е основният активен хормон на системата ренин/ангиотензин и важен фактор в патофизиологията на хипертонията.

Ангиотензин II се свързва с AT1 рецептора, намиращ се в редица тъкани (напр. гладката мускулатура на съдовете, надбъбреците, бъбреците и сърцето) и предизвиква няколко важни биологични действия, включително вазоконстрикция и освобождаване



1.3.1	Losartan potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	CZ

на алдостерон. Ангиотензин II стимулира и пролиферацията на гладкомускулните клетки.

Лозартан селективно блокира AT<sub>1</sub> рецептора. *In vitro* и *in vivo* лозартан и неговият фармакологично активен кисел карбоксилен метаболит E-3174 блокират всички физиологично значими действия на ангиотензин II, независимо от източника или пътя на неговия синтез.

Лозартан няма агонистичен ефект, нито пък блокира други хормонални рецептори или йонни канали, важни за сърдечносъдовата регулация. Освен това лозартан не потиска ACE (киназа II) – ензимът, който разгражда брадикинина. Следователно няма усилване на нежеланите брадикинин-медирирани ефекти.

При приложението на лозартан премахването на отрицателната обратна връзка на ангиотензин II по отношение на рениновата секреция 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 концентрациите на плазмения алдостерон се заддържат, което е показателно за ефективно блокиране на ангиотензин II рецептора. След прекратяване на приложението на лозартан PRA и ангиотензин II спадат за три дни до изходни стойности.

Както лозартан, така и неговият основен активен метаболит са с по-висок афинитет към AT<sub>1</sub>-рецептора, отколкото към AT<sub>2</sub>-рецептора. Активният метаболит е 1 до 40 пъти по-активен от лозартан при тегловно уравновесено съотношение.

#### Проучвания върху хипертония

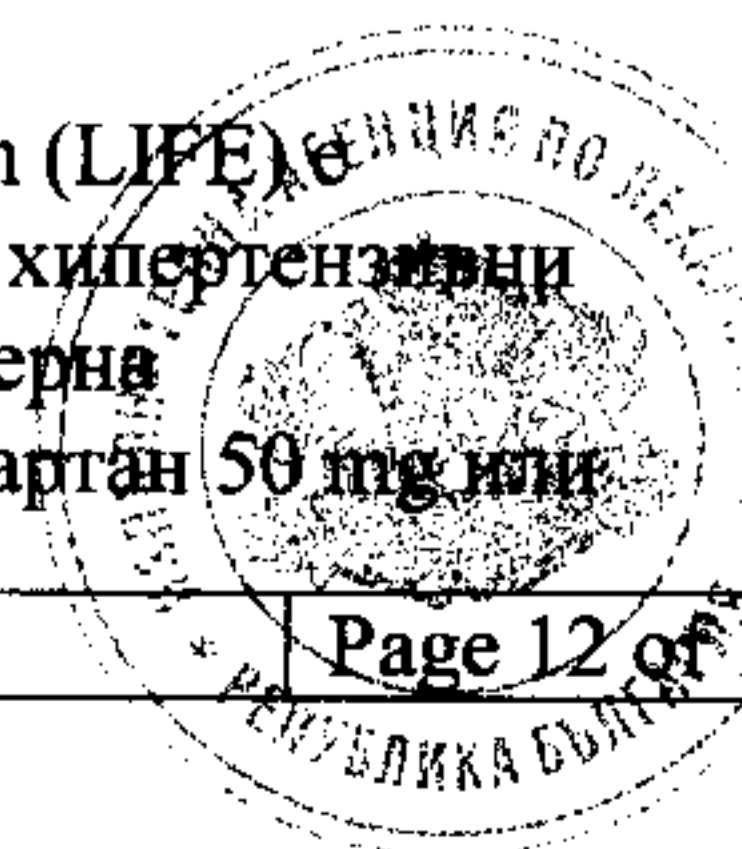
В контролирани клинични проучвания, прилагането един път дневно на лозартан при пациенти с лека до умерена есенциална хипертония причинява статистически значими понижения в систолното и диастолното кръвно налягане. Стойностите на кръвното налягане, измерени 24 часа след дозата и отнесени към измерените 5-6 часа след дозата, показват понижение на кръвното налягане за период от 24 часа, при запазване на естествения денонощен ритъм. Намалението на кръвното налягане в края на интервала на дозиране е 70-80 % от ефекта, наблюдаван 5-6 часа след дозата.

Прекратяването на приложението на лозартан при хипертензивни пациенти не води до рязко повишаване на кръвното налягане (ребаунд ефект). Независимо от изразеното понижение на кръвното налягане лозартан няма клиничнозначими ефекти върху сърдечната честота.

Лозартан е еднакво ефикасен 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 от 55 до 80 години с документирана с ЕКГ левокамерна хипертрофия. Пациентите са рандомизирани за прием ежедневно на лозартан 50 mg или





1.3.1	Losartan potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	CZ

един път дневно на атенолол 50 mg. Ако не се постигне целевата стойност на кръвното налягане (< 140/90 mmHg), се добавя първо хидрохлортиазид (12,5 mg) и, ако е необходимо, дозата на лозартан или атенолол се увеличава до 100 mg един път дневно. Други антихипертензивни средства, с изключение на ACE-инхибитори, ангиотензин II антагонисти или бета-блокери, се добавят при необходимост за достигане на целевите стойности на кръвното налягане.

Средната продължителност на проследяването е 4,8 години.

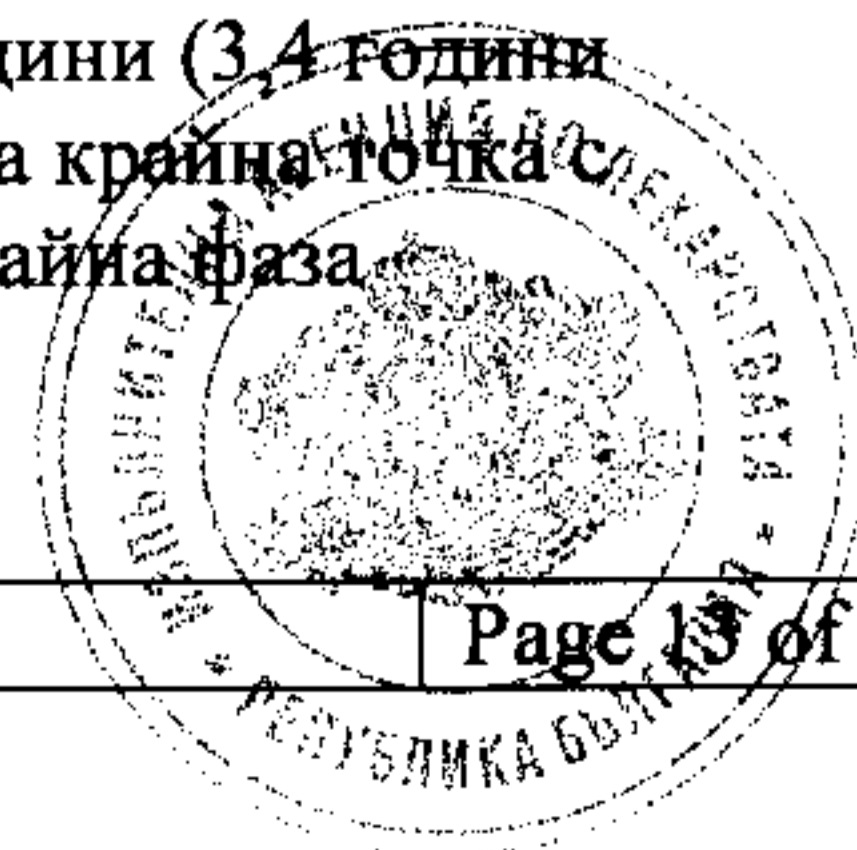
Първичната крайна точка е съставна и включва сърдечносъдовата заболяемост и смъртност, измерени по намалението на комбинираната честота на сърдечносъдова смърт, инсулт и инфаркт на миокарда. При двете групи кръвното налягане се понижава значително до близки нива. Лечението с лозартан води до 13,0% понижение 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 допринася основно за намаление на честотата на инсулта. Лечението с лозартан намалява риска от инсулт с 25 % в сравнение с атенолол ( $p = 0,001$  95 % интервал на доверителност 0,63-0,89). Честотите на сърдечносъдово обусловена смърт и инфаркт на миокарда не се различават значително между провежданите лечение групи.

#### *Rasa*

В проучването LIFE пациентите от черната раса, лекувани с лозартан, са с по-висок риск от достигане на първичната комбинирана крайна точка, т.е. кардиоваскуларно събитие (напр. сърдечен инфаркт, сърдечносъдова смърт) и особено инсулт, отколкото пациентите от черната раса, лекувани с атенолол. Поради това резултатите, наблюдавани при лозартан в сравнение с атенолол в проучването LIFE по отношение на сърдечносъдовата заболяемост/смъртност, не са приложими за пациенти от черната раса с хипертония и левокамерна хипертрофия.

#### Проучване RENAAL

Проучването Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan (RENAAL) е контролирано клинично проучване, проведено в целия свят с 1 513 пациенти с диабет тип 2 с протеинурия, със или без хипертония. С лозартан са лекувани 751 пациенти. Целта на проучването е да се покаже нефропротективния ефект на лозартан калий по отношение на понижаването на кръвното налягане. Пациенти с протеинурия и серумен креатинин 1,3-3,0 mg/dl рандомизирано получават лозартан 50 mg един път дневно, при нужда титриран, до постигане на отговор по отношение на кръвното налягане, или плацебо на фона на конвенционална антихипертензивна терапия без ACE-инхибитори и ангиотензин II антагонисти. Изследователите получават инструкции да титрират проучваното лечение до 100 mg дневно при необходимост; 72 % от пациентите вземат 100 mg дневна доза през по-голямата част от времето. Други антихипертензивни продукти (диуретици, калциеви антагонисти, алфа- и бета-рецепторни блокери, а също и централно действащи антихипертензивни средства) 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 основна крайна точка на проучването е съставна крайна точка с удвояване на серумния креатинин при бъбречна недостатъчност в крайна фаза (необходимост от диализа или трансплантация) или смърт.



1.3.1	Losartan potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	CZ

Резултатите показват, че лечението с Лозартан (327 събития) в сравнение с плацебо (359 събития) води до а 16,1 % понижение на риска ( $p = 0.022$ ) в броя на 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 лозартан: 25,3 % понижение на риска за удвояване на 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 свързания с всякаква причина морталитет не показва значителни разлики между двете провеждали лечение групи. При това проучване лозартан 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 IIB

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 лозартан, и лекуваните с каптоприл по отношение на първичната крайна точка за промяна в дългосрочен план на бъбречната функция. Наблюдението при проучване ELITE I, че в сравнение с каптоприл лозартан намалява смъртния риск, не се потвърждава от следващото проучване ELITE II, което е описано по-долу.

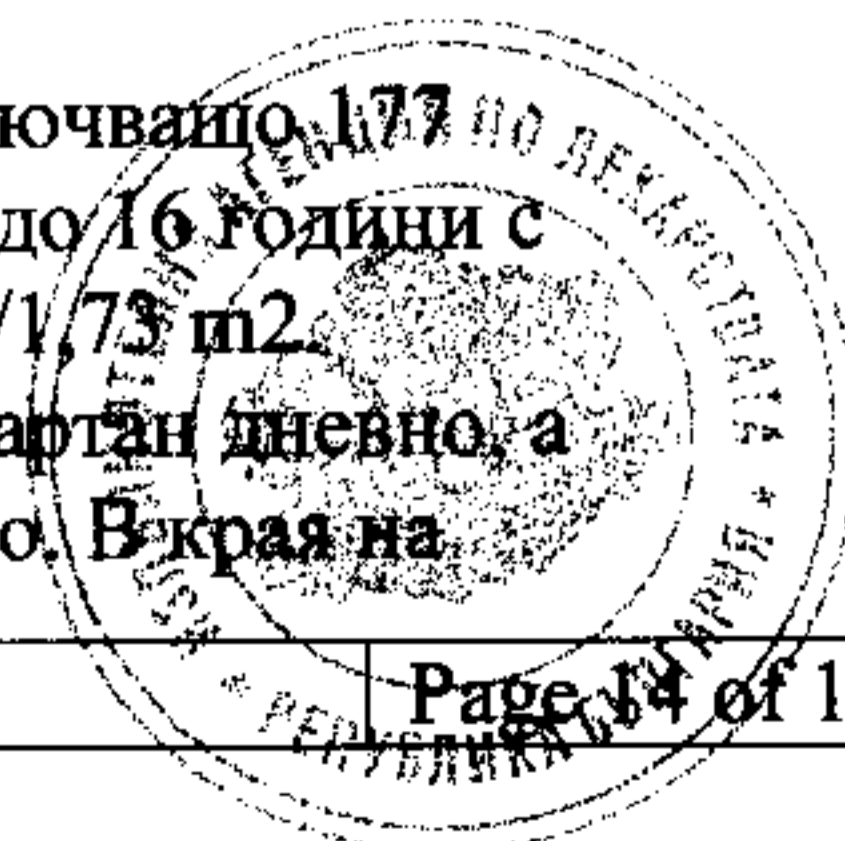
При проучването ELITE II лозартан 50 mg един път дневно (начална доза 12,5 mg, повишена до 25 mg и след това до 50 mg един път дневно) се сравнява с каптоприл 50 mg три пъти дневно (начална доза 12,5 mg, повишена до 25 mg и след това до 50 mg три пъти дневно). Първичната крайна точка на това проспективно проучване е свързаната с всякаква 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 дали лозартан превъзхожда каптоприл при понижаване на свързаната с всякаква причина смъртност. Първичната крайна точка не показва съществуване на статистически значима разлика между лозартан и каптоприл за понижаване на свързаната с всякаква причина смъртност.

И при двете проучвания, при които контролирането при пациенти със сърдечна недостатъчност и с активен продукт (не с плацебо), поносимостта към лозартан превъзхожда тази към каптоприл, измерена на базата на значително понижена честота на прекратяване на лечението поради нежелани реакции и значително по-ниска честота на поява на кашлица. Повишена смъртност се наблюдава при ELITE II в малката подгрупа (22 % от всички пациенти със сърдечна недостатъчност), приемала в началото бета-блокери.

#### Хипертония в педиатричната популация

Антихипертензивният ефект на лозартан е установен в проучване, включващо 177 хипертензивни пациенти от педиатричната популация на възраст 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 лозартан дневно, а пациентите с тегло > 50 kg получават 5, 50 или 100 mg лозартан дневно. В края на



1.3.1	Losartan potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	CZ

триседмичен период лозартан един път дневно понижава най-ниските стойности на кръвното налягане по зависим от дозата начин.

Като цяло има зависимост на отговора от дозата. Връзката доза-отговор 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). Най-ниските проучени дози – 2,5 mg и 5 mg, съответстващи на средна дневна доза 0,07 mg/ kg – като че ли нямат консистентна антихипертензивна ефикасност. Тези резултати се потвърждават през период II на проучването, когато пациентите са рандомизирани да продължат с лозартан 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 mm Hg средна доза срещу 5,38 mmHg висока доза). Повишаването на междинните стойности на диастолното кръвно налягане е еднакво при пациентите на плацебо и тези на лозартан в най-ниската доза за всяка група, което отново предполага, че най-ниската доза във всяка група не притежава значим антихипертензивен ефект. Дългосрочните ефекти на лозартан върху растежа, пубертета и общото развитие не са били предмет на оценка.

Дългосрочната ефикасност на антихипертензивното лечение с лозартан в детска възраст по отношение на намаляването на сърдечносъдовата заболяемост и смъртност също не са били предмет на оценка.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорално приложение лозартан се абсорбира добре и при първото обменно преминаване формира активен карбоксилнокиселинен метаболит и други неактивни метаболити. Системната бионаличност на лозартан таблетки е приблизително 33 %. Средните върхови концентрации на лозартан и неговия активен метаболит се достигат съответно за 1 час и 3-4 часа.

### Разпределение

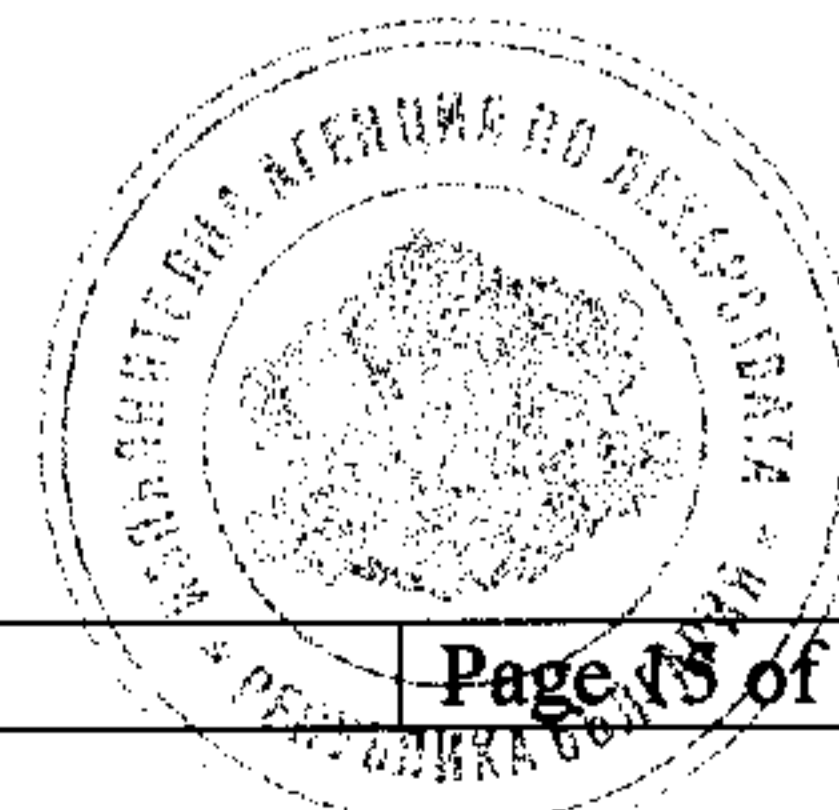
Както лозартан, така и неговият активен метаболит се свързват в  $\geq 99\%$  с плазмените протеини, основно албумин. Обемът на разпределение на лозартан е 34 литра.

### Биотрансформация

Около 14 % от венозно и перорално приложената доза лозартан се превръща в неговия активен метаболит. След перорално и венозно приложение на белязан с <sup>14</sup>C лозартан калий циркулиращата плазмена активност основно се дължи на лозартан и неговия активен метаболит. Минимално превръщане на лозартан в неговия активен метаболит се наблюдава при около 1 % от участващите в проучване индивиди.

Освен активния метаболит се формират и неактивни метаболити.

### Елиминиране





1.3.1	Losartan potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	CZ

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

След перорално приложение плазмените концентрации на лозартан и неговия активен метаболит спадат полиекспоненциално с терминално време на полуживот съответно 2 часа и 6-9 часа. При дозиране един път дневно със 100 mg нито лозартан, нито неговият активен метаболит се натрупват значимо в плазмата.

За елиминирането на лозартан и неговите метаболити допринасят като жлъчната, така и уринната екскреция. След перорална доза/венозно приложение на белязан с <sup>14</sup>C лозартан при хора около 35 %/43 % от радиоактивността се открива в урината, а 58 %/50 % – във фекалиите.

#### Характеристики при различни пациенти

При пациенти в старческа възраст плазмените концентрации на лозартан и неговия активен съществено от тези при по-млади пациенти с хипертония.

При жени с хипертония плазмените нива на лозартан са до два пъти по-високи в сравнение с мъже с хипертония, докато плазмените нива на активния метаболит при мъже и жени не показват никакви разлики.

При пациенти с лека- до средно-тежка алкохол-индуцирана чернодробна цироза, плазмените нива на лозартан и неговия активен метаболит след орално приложение със съответно 5 и 1,7 пъти по-високи в сравнение с млади мъже доброволци (вж. точки 4.2 и 4.4).

Плазмените концентрации на лозартан не се променят при пациенти с креатининов клирънс над 10 ml/минута. В сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция AUC на лозартан е около 2 пъти по-висок при пациенти на хемодиализа.

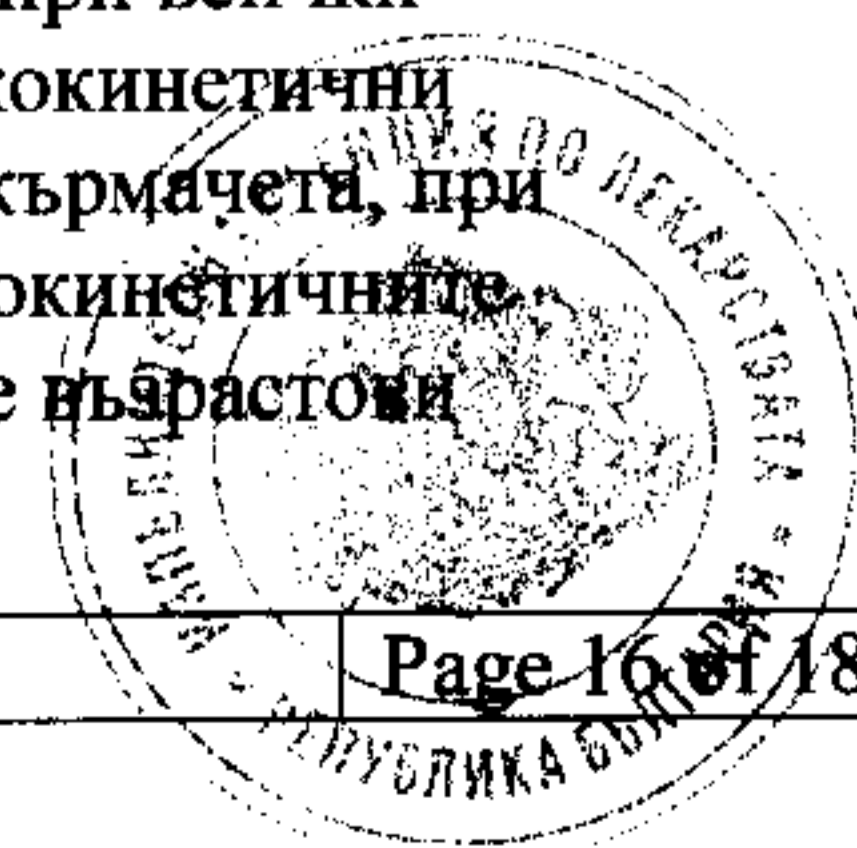
Плазмените концентрации на активния метаболит не се променят при пациенти с бъбречно увреждане или на хемодиализа.

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

#### Фармакокинетика при педиатрични пациенти

Фармакокинетиката на лозартан е била проучена при 50 хипертензивни пациенти от педиатричната популация на възраст от > 1 месец до < 16 години, след приложение един път дневно на приблизително 0,54 до 0,77mg/kg лозартан (средни дози).

Резултатите показват, че активният метаболит се формира от лозартан при всички възрастови групи. Резултатите показват приблизително същите фармакокинетични параметри на лозартан след перорално приложение при новородени и кърмачета, при деца в предучилищна и училищна възраст и при подрастващи. Фармакокинетичните параметри за метаболита се различават в голяма степен при различните възрастови групи. Когато се сравняват деца в





1.3.1	Losartan potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	CZ

предучилишна възраст, тези разлики стават статистически значими. Ефектът при новородени/кърмачета е сравнително висок.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват никакъв специфичен риск за хора на базата на конвенционални проучвания за общ фармакологичен, генотоксичен и карциногенен потенциал. При проучвания за токсичност при многократно дозиране прилагането на лозартан индуцира понижаване на стойностите на червените кръвни телца (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), повишаване на урея-N в серума и в отделни случаи повишение на серумния креатинин, намалено тегло на сърцето (без хистологична връзка) и стомашно-чревни промени (лезии на лигавицата, язви, сrozии, кръвоизливи). Както и други вещества, които директно въздействат върху системата ренин-ангиотензин, лозартан 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

#### Лориста 12,5 mg/25 mg/50 mg/100 mg

*Ядро:* целактоза (лактоза монохидрат и целулоза на прах), прежелатинизирано царевично нишесте, царевично нишесте, микрокристална целулоза, силициев диоксид, колоиден безводен, магнезиев стеарат.

#### Лориста 12,5 mg/25 mg

*Обвивка:* хипромелоза, талк, пропилен гликол, титанов диоксид (E171) и хинолиново жълто (E104).

#### Лориста 50 mg/100 mg

*Обвивка:* хипромелоза, талк, пропилен гликол, титанов диоксид (E171).

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

### 6.3 Срок на годност

Лориста 12.5 mg/25 mg/100 mg: 3 години

Лориста 50 mg: 5 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Лориста 12,5 mg/25 mg/100 mg: лекарственият продукт не изисква специални условия за съхранение.

#### HDPE контейнер за таблетки:

Затворете контейнера за таблетки веднага след употреба.

1.3.1	Losartan potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	CZ

## 6.5 Данни за опаковката

### Лориста 12,5 mg/25 mg/50 mg/100 mg

PVC/PVDC блистери от прозрачно фолио с алуминиево фолио, използвано за покритие; кутия.

*Големини на опаковката:*

Лориста 12,5 mg: 7, 21, 28, 30, 50, 60, 98, 100 филмирани таблетки,

Лориста 25 mg: 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 филмирани таблетки,

Лориста 50 mg: 14, 20, 28, 50, 56, 84, 98 филмирани таблетки,

Лориста 100 mg: 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 филмирани таблетки.

### Лориста 50 mg

Полиетиленов (HDPE) контейнер за таблетки с полипропиленоза запушалка. Полиетиленов десикатор със силиицев гел.

*Големини на опаковката:*

250 филмирани таблетки, всяка по 50 mg.

Не всички опаковки могат да са на пазара.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Всички неизползвани продукти или отпадни материали трябва да се унищожават съгласно местните изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Krka, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

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

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

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА