# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лориста 25 mg филмирани таблетки
Лориста 50 mg филмирани таблетки
Лориста 100 mg филмирани таблетки

Lorista 25 mg film-coated tablets
Lorista 50 mg film-coated tablets
Lorista 100 mg film-coated tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.
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, вижте точка 6.1

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Лориста 25 mg: овални, изпъкнали, жълти, филмирани таблетки, с делителна черта от едната страна. Таблетките могат да се делят на две равни дози.
Лориста 50 mg: кръгли, изпъкнали, бели филмирани таблетки, с делителна черта, със скосени краища. Делителната черта не е предназначена за счупване на таблетката.
Лориста 100 mg: овални, изпъкнали, бели филмирани таблетки.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

- Лечение на есенциална хипертония при възрастни и при деца и юноши на възраст 6-18 години.
- Лечение на бъбречно заболяване при възрастни пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2 с протеинурия ≥ 0,5 g/ден като част от антихипертензивно лечение (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5, и 5.1).
- Лечение на хронична сърдечна недостатъчност (при възрастни пациенти ), когато лечение с инхибитори на ангиотензин-конвертиращият ензим (ACE) не се счита за подходящо поради несъвместимост, особено кашлица или противопоказание. Пациенти със сърдечна недостатъчност, които са стабилизирани с ACE инхибитор, не трябва да преминават към лосартан. Пациентите трябва да имат левокамерна фракция на изтласкване ≤ 40 % и трябва да бъдат клинично стабилни и да са с установен режим на лечение на хроничната сърдечна недостатъчност.
- Намаление на риска от инсулт при възрастни пациенти с хипертония с левокамерна хипертрофия документирана с ЕКГ (вж. точка 5.1 Проучване LIFE, раса).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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).

Лосартан може да се прилага с други антихипертензивни средства, особено с диуретици (напр. хидрохлортиазид) (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Пациенти с хипертония и диабет тип II с протеинурия ≥ 0,5 g/ ден
Обичайната начална доза е 50 mg веднъж дневно. Дозата може да бъде увеличена до 100 mg веднъж дневно, в зависимост от повлияването на кръвното налягане след един месец от започване на терапията. Лосартан може да се прилага с други антихипертензивни средства (напр. диуретици, блокери на калциевите канали, алфа- или бета-блокери и централно действащи агенти) (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5, и 5.1), както и с инсулин и други често използвани хипогликемични средства (напр. сулфанилурейни производни, глитазони и гликозидазни инхибитори).

Сърдечна недостатъчност
Обичайната начална доза лосартан, при пациенти със сърдечна недостатъчност, е 12,5 mg веднъж 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, 100 mg дневно, до максимална доза от 150 mg веднъж дневно), според поносимостта на пациента.

Намаляване на риска от инсулт при хипертензивни пациенти с левокамерна хипертрофия, документирана с ЕКГ
Обичайната начална доза на лосартан е 50 mg веднъж дневно. Трябва да се добавя ниска доза хидрохлортиазид и / или дозата на лосартан трябва да се увеличи до 100 mg веднъж дневно според повлияването на кръвното налягане.

*Специални популации*

Употреба при пациенти с намален вътресъдов обем:
При пациенти с намален вътресъдов обем (напр. тези, лекувани с диуретици във високи дози), трябва да се започва лечение с начална доза от 25 mg веднъж дневно (вж. точка 4.4).

Употреба при пациенти с бъбречно увреждане и пациенти на хемодиализа:
Не е необходима корекция на началната доза при пациенти с бъбречно увреждане и при пациенти на хемодиализа.

Употреба при пациенти с чернодробно увреждане:
При пациенти с анамнеза за чернодробно увреждане трябва да се използва по-ниска доза. Няма терапевтичен опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Поради това лосартан е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.4).

Педиатрична популация

6 месеца - под 6 години
Безопасността и ефикасността на деца на възраст от 6 месеца до под 6 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 5.1 и 5.2, но не могат да се дадат препоръки за дозиране.
6 години до 18 години
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.

Лосартан 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 m², тъй като няма налични данни (вж. също точка 4.4).

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

Използване при пациенти в напреднала възраст
Въпреки, че трябва да се обмисли започване на лечението с 25 mg при пациенти над 75-годишна възраст, обикновено не се налага корекция на дозата при пациенти в напреднала възраст

Метод на приложение
Таблетките лосартан трябва да се приемат с чаша вода.
Лосартан таблетки може да се прилага със или без храна.

## 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 4.4 и 6.1.
- 2-ри и 3-ти триместър на бременност (вж. точка 4.4 и 4.6).
- Тежко чернодробно увреждане.
- Едновременната употреба на Лориста с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 $m^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

## 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Интерференции при серологични изследвания

Свръхчувствителност
*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 лосартан или да се използва по-ниска начална доза (вж. точка 4.2). Това се отнася и за деца от 6 до 18 годишна възраст.

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 лосартан, в сравнение с групата на плацебо (вж. точка 4.8). Поради това стойностите на плазмените концентрации на калий и креатининовият 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, калий-съдържащи заместители на солта или други лекарства, които могат да повишат серумния калий (напр. продукти, съдържащи триметоприм) заедно с лосартан не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Интестинален ангиоедем
За интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително лосартан (вж. точка 4.8). Тези пациенти имат коремна болка, гадене, повръщане и диария. Симптомите отшумяват след преустановяване на ангиотензин II рецепторните антагонисти. Ако се диагностицира интестинален ангиоедем, лечението с лосартан трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване на симптомите.

Увреждане на чернодробната функция
Според фармакокинетичните данни, които показват значимо повишение на плазмените концентрации на лосартан 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 лосартан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Поради това лосартан не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).
Лосартан не се препоръчва при деца с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Увреждане на бъбреците
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 медицински продукти, 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. Лосартан 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 увредени бъбреци*
Лосартан не се препоръчва при деца със скорост на гломерулна филтрация < 30 ml/min /1,73 $m^2$, тъй като няма налични данни (вж. точка 4.2).

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

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

Бъбречна трансплантация
Няма опит при пациенти с неотдавнашна бъбречна трансплантация.

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

Коронарно сърдечно заболяване и цереброваскуларна болест

Както при всеки антихипертензивен продукт, прекомерното понижение 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 лекарствени продукти, действащи на системата ренин-ангиотензин, риск от тежка артериална хипотония и (често остро) бъбречно увреждане.
Няма достатъчно терапевтичен опит с лосартан при пациенти със сърдечна недостатъчност и 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 лосартан трябва да се използва внимателно при тези групи пациенти. Комбинацията от лосартан и бета-блокер 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.

Помощни вещества
Лориста съдържа лактоза монохидрат. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, общ лактазен дефицит или глюкозо-галактозна непоносимост не трябва да приемат това лекарство.

Бременност
Лечение с лосартан не трябва да се започва по време на бременност. Освен в случаите, когато непрекъснато лечение с лосартан се счита за крайно необходимо, 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 лосартан трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Други предупреждения и предпазни мерки
Както се наблюдава при инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, лосартан 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.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)
Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).
Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.
АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

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

Други антихипертензивни средства могат да повишат хипотензивното действие на лосартан. Едновременната употреба с други вещества, които могат да предизвикат хипотония като

нежелана реакция (като трициклични антидепресанти, антипсихотици, баклофен и амифостин) могат да повишат риска от хипотония.

Лосартан 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 лосартан 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 лекарствени продукти , които блокират ангиотензин II или неговите ефекти, съпровождащото приложение на други лекарствени продукти, които задържат калий (например калий-съхраняващи диуретици: амилорид, триамтерен, спиронолактон) или могат да повишат нивата на калий (напр. хепарин, продукти, съдържащи триметоприм), хранителни добавки с калий или калий-съдържащи заместители на солта, може да доведе до повишаване на серумния калий. Едновременно лечение не се препоръчва.

Има съобщения за обратимо повишение на серумните концентрации на литий и токсичност при едновременно приложение на литий и АСЕ инхибитори. Съобщава се и за много редки случаи с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Едновременното приложение на литий и лосартан 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 хидратирани и трябва да се обсъди наблюдение на бъбречната функция след започване на едновременно лечение, както и периодично след това.

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Сокът от грейпфрут съдържа компоненти, които инхибират ензимите CYP450 и могат да понижат концентрацията на активния метаболит на лосартан, което може да намали терапевтичния му ефект. Консумацията на сок от грейпфрут трябва да се избягва по време на лечение с таблетки лосартан**.**

### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Епидемиологичните доказателства за риск от тератогенност след лечение с АСЕ инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни. Слабо увеличение на риска, обаче, не може да се изключи. Макар, че няма контролирани епидемиологични данни за риска при ангиотензин II рецепторни инхибитори (AIIRA), подобни рискове биха могли да съществуват при този клас лекарствени продукти.. Освен в случаите, когато непрекъснато лечение с AIIRA се счита за крайно необходимо, планиращите бременност пациентки трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност за използване при бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с лосартан трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че лечението с AIIRA 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 лосартан, се препоръчва ехографски контрол на бъбречната функция и черепа.

Новородени, чиито майки са приемали лосартан, 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 лосартан по време на кърменето, лосартан не се препоръчва и алтернативни лечения с по-добри профили на безопасност, установени по време на кърменето, са за предпочитане, особено при майки, 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 замайване и сънливост, особено при започване на лечението или при повишаване на дозата.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Лосартан е оценяван в клинични изпитвания както следва:
- При контролирано клинично проучване при > 3 000 възрастни пациенти на 18 години и по-възрастни с есенциална хипертония,
- При контролирано клинично проучване при 177 хипертензивни педиатрични пациенти от 6 до 16 годишна възраст
- При контролирано клинично проучване при > 9 000 пациенти с хипертония на възраст от 55 до 80 години с левокамерна хипертрофия (вж. проучването LIFE, точка 5.1)
- При контролирани клинични проучвания при > 7 700 възрастни пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (вж. проучванията ELITE I, ELITE II, и HEAAL, точка 5.1)
- При контролирано клинично проучване при > 1 500 пациенти с диабет тип 2 на 31 годишна възраст и по-възрастни с протеинурия (вж. проучването RENAAL, точка 5.1)

При тези клинични проучвания, най-често срещаната нежелана реакция е появата на замаяност.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции се определя с използване на следната конвенция:
- Много чести (≥ 1/10)
- Чести (≥ 1/100, < 1/10)
- Нечести (≥ 1/1 000, < 1/100)
- Редки (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
- Много редки (< 1/10 000)
- С неизвестна честота (не може да се определи по наличните данни)

**Таблица 1. Честотата на нежеланите реакции, определена от плацебо-контролирани проучвания и пост-маркетингов опит**

| **Нежелани реакции** | **Честота на нежеланите реакции по индикации** | | | | **Други** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Хипер-тония** | **Хипертро-фични пациенти с левокамерна хипер-трофия** | **Хронична сърдечна недоста-тъчност** | **Хипер-тония и тип 2 диабет с бъбречно заболя-ване** | **Пост-маркетинг-ов опит** |
| **Нарушения на кръвта и лимфната система** | | | | | |
| анемия | | | чести | | с неизвестна честота |
| тромбоцитопения | | | | | с неизвестна честота |
| **Нарушения на имунната система** | | | | | |
| хиперсензитивни реакции, анафилактични реакции, ангиоедем*, и васкулит** | | | | | редки |
| **Психични нарушения** | | | | | |
| депресия | | | | | с неизвестна честота |
| **Нарушения на нервната система** | | | | | |
| замаяност | чести | чести | чести | чести | |
| безсъние | нечести | | | | |
| главоболие | нечести | | нечести | | |
| нарушения на съня | нечести | | | | |
| парестезия | | | редки | | |
| мигрена | | | | | с неизвестна честота |
| нарушения на вкуса | | | | | с неизвестна честота |
| **Нарушения на ухото и лабиринта** | | | | | |
| вертиго | чести | чести | | | |
| тинитус | | | | | с неизвестна честота |
| **Сърдечни нарушения** | | | | | |
| палпитация | нечести | | | | |
| ангина пекторис | нечести | | | | |
| синкоп | | | редки | | |
| Атриални фибрилации | | | редки | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Цереброваскуларен инцидент | | | редки | | |
| **Съдови нарушения** | | | | | |
| (ортостатична) хипертония (включително дозозависими ортостатични ефекти) ‖ | нечести | | чести | чести | |
| **Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения** | | | | | |
| задух | | | нечести | | |
| кашлица | | | нечести | | с неизвестна честота |
| **Стомашно-чревни нарушения** | | | | | |
| коремни болки | нечести | | | | |
| обстипация | нечести | | | | |
| диария | | | нечести | | с неизвестна честота |
| гадене | | | нечести | | |
| повръщане | | | нечести | | |
| интестинален ангиоедем | | | | | редки |
| **Хепатобилиарни нарушения** | | | | | |
| панкреатит | | | | | с неизвестна честота |
| хепатит | | | | | редки |
| нарушения на чернодробната функция | | | | | с неизвестна честота |
| **Нарушения на кожата и подкожната тъкан** | | | | | |
| уртикария | | | нечести | | с неизвестна честота |
| пруритус | | | нечести | | с неизвестна честота |
| обрив | нечести | | нечести | | с неизвестна честота |
| светлочувстви-телност | | | | | с неизвестна честота |
| **Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан** | | | | | |
| миалгия | | | | | с неизвестна честота |
| артралгия | | | | | с неизвестна честота |
| рабдомиолиза | | | | | с неизвестна честота |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Нарушения на бъбреци и пикочните пътища** | | | | | |
| бъбречни нарушения | | | чести | | |
| бъбречна недостатъчност | | | чести | | |
| **Нарушения на възпроизводителната система и гърдата** | | | | | |
| еректилна дисфункция / импотенция | | | | | с неизвестна честота |
| **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложението** | | | | | |
| астения | нечести | чести | нечести | чести | |
| гадене | нечести | чести | нечести | чести | |
| оток | нечести | | | | |
| безпокойство | | | | | с неизвестна честота |
| **Изследвания** | | | | | |
| хиперкалиемия | чести | | нечести† | чести ‡ | |
| повишаване на аланин аминотрансфе-разата (ALT) § | редки | | | | |
| повишаване в кръвния серум на креатинин и серумен калий | | | чести | | |
| хипонатриемия | | | | | с неизвестна честота |
| хипогликемия | | | | чести | |

*Включително подуване на ларинкс, глотис, лице, устни, фаринкс, и/или език (причинявайки обструкция на въздушните пътища) и при някои от тези пациенти е докладван ангиоедем в миналото във връзка с приема на други лекарства, включително ACE инхибитори.
**Включително пурпура на Henoch-Schönlein.
‖Особено при пациенти с интраваскуларно изтощаване, напр. пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или третирани с високи дози диуретици.
† Чести при пациенти, които приемат 150 mg лосартан, вместо 50 mg.
‡При клинично проучване, проведено с пациенти с тип 2 диабет с нефропатия, 9.9% от пациентите, лекувани с лосартан таблетки са развили хиперкалиемия > 5.5 mmol/l и 3.4% от пациентите, третирани с плацебо.
§ Обикновено се подобрява след прекратяване.

Следните нежелани реакции се проявяват по-често при пациенти, които приемат лосартан отколкото плацебо (неизвестна честота): болки в гърба, инфекции на уринарния тракт и симптоми, подобни на грип.

*Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:*
Като последствие от инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата системата, има съобщения за промени в бъбречната функция, включително бъбречна недостатъчност при пациенти, изложени на риск. Тези промени в бъбречната функция могат да бъдат обратими при прекратяване на лечението (вж. точка 4.4)

Педиатрична популация

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8
1303 София
Тел.: +359 2 890 3417
уебсайт: www.bda.bg

### 4.9 Предозиране

*Симптоми на интоксикация*

Налице са ограничени данни за предозиране при хора. Най честата проява на предозиране са хипотония и тахикардия. Брадикардия може да възникне в резултат на парасимпатикова (вагусова) стимулация.

*Лечение на интоксикация*

При възникване на симптоматична хипотония трябва да се предприемат поддържащи мерки. Мерките зависят от времето на приемане на лекарствения продукт и вида и тежестта на симптомите. Приоритет следва да се даде на стабилизиране на сърдечно-съдовата система. 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 лосартан, 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

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

Лосартан селективно блокира $AT_1$ рецептора. *In vitro* и *in vivo* лосартан и неговият фармакологично активен кисел карбоксилен метаболит Е-3174 блокират всички физиологично значими действия на ангиотензин II, независимо от източника или пътя на неговия синтез.

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

При приложението на лосартан 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 задържат, което е показателно за ефективно блокиране на ангиотензин II рецептора. След прекратяване на приложението на лосартан, PRA и ангиотензин II спадат за три дни до изходни стойности.

Както лосартан, така и неговият основен активен метаболит, са с по-висок афинитет към $AT_1$-рецептора, отколкото към $AT_2$-рецептора. Активният метаболит е 10 до 40 пъти по-активен от лосартан при тегловно уравновесено съотношение.

В проучване, проведено специално, за да се оценят случаите на кашлица при пациенти, честотата на кашлицата наблюдавана при тези, лекувани с лосартан или хидрохлоротиазид е подобна, и значително по-ниска отколкото при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори. В допълнение, при обобщен анализ на 16 двойно-слепи изследвания, проведени с 4 131 пациенти, случаите на спонтанно докладвана кашлица при пациентите, лекувани с лосартан, е подобна (3,1%) както при тези третирани с плацебо (2,6%) или хидрохлоротиазид (4,1%), докато случаите при АСЕ-инхибиторите са 8,8%.
При хипертоници без диабет с протеинурия, приложението на лосартан калий значително намалява протеинурията, частичната екскреция на албумин и IgG. Лосартан запазва скоростта на гломерулна филтрация и намалява филтрираната фракция. Като цяло, лосартан води до намаляване на пикочната киселина в серума (обикновено < 0,4 mg/dl), което е постоянно при хронично лечение. Лосартан няма ефект върху автономните рефлекси и няма продължителен ефект върху плазмения норепинефрин. При пациенти с левокамерна недостатъчност, дози от 25 mgи 50 mg лосартан водят до позитивни хемодинамични и неврохормонални ефекти, характеризиращи се с повишаване на сърдечния индекс и намаляване на вклиненото белодробно капилярно налягане, системната съдова резистентност, средното системно артериално налягане и сърдечната честота, и съответно намаление на циркулиращите нива на алдостерон и норепинефрин. Появата на хипотония при тези пациенти със сърдечна недостатъчност е дозо-зависима.

Проучвания върху хипертония

В контролирани клинични проучвания, прилагането един път дневно на лосартан 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 лосартан при хипертензивни пациенти не води до рязко повишаване на кръвното налягане (ребаунд ефект). Независимо от изразеното понижение на кръвното налягане лосартан няма клинично значими ефекти върху сърдечната честота.

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

Проучване LIFE
Проучването **L**osartan **I**ntervention **F**or **E**ndpoint 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 лосартан 50 mg или 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 лосартан или

атенолол се увеличава до 100 mg един път дневно. Други антихипертензивни средства, с изключение на АСЕ-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 заболеваемост 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 лосартан води до 13,0% понижение на риска (p = 0,021, 95% интервал на доверителност 0,77-0,98) в сравнение с атенолол при пациенти, достигащи първичната съставна крайна точка. Това допринася основно за намаление на честотата на инсулта. Лечението с лосартан 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 провеждалите лечение групи.

*Раса*
В проучването LIFE пациентите от черната раса, лекувани с лосартан, 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 лосартан в сравнение с атенолол в проучването LIFE по отношение на сърдечносъдовата заболеваемост/смъртност, не са приложими за пациенти от черната раса с хипертония и левокамерна хипертрофия.

Проучване RENAAL
Проучването **R**eduction of **E**ndpoints in **N**IDDM with the **A**ngiotensin II Receptor Antagonist **L**osartan (RENAAL) е контролирано клинично проучване, проведено в целия свят с 1 513 пациенти с диабет тип 2 с протеинурия, с или без хипертония. С лосартан са лекувани 751 пациенти. Целта на проучването е да се покаже нефропротективния ефект на лосартан калий по отношение на понижаването на кръвното налягане.
Пациенти с протеинурия и серумен креатинин 1,3-3,0 mg/dl рандомизирано получават лосартан 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 АСЕ-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.

Резултатите показват, че лечението с лосартан (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 лосартан: 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 лосартан се понася като цяло добре, което се вижда от честотата на преустановяване на лечението поради нежелани реакции, която е сравнима с групата на плацебо.

HEAAL изследване

Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan (HEAAL) проучване е контролирано клинично проучване, проведено в световен мащаб с 3 834 пациенти на възраст от 18 до 98 години със сърдечна недостатъчност (NYHA клас II-IV), които са имали непоносимост към лечение с ACE-инхибитор. Пациентите са били рандомизирани да получават лосартан 50 mg веднъж на ден или лосартан 150 mg, на фона на традиционната терапия, с изключение на ACE-инхибитори.

Пациентите са проследяване в продължение на повече от 4 години (средно 4,7 години). Първичната крайна точка на проучването е съставна крайна точка за всички причини за смърт или хоспитализация по повод сърдечна недостатъчност.

Резултатите показват, че лечението със 150 mg лосартан (828 случая) в сравнение с 50 mg лосартан (889 случая) води до 10,1% понижение на риска (p = 0,027 95%, доверителен интервал 0,82-0,99) при пациентите, достигнали първичната съставна крайна точка. Това се дължи главно на намаляването на честотата на хоспитализация поради сърдечна недостатъчност. Лечението със 150 mg лосартан намалява риска от хоспитализация поради сърдечна недостатъчност с 13,5% в сравнение с 50 mg лосартан (p = 0,025 95%, доверителен интервал 0,76-0,98). Честотата на всички причини за смърт не се различава значително между терапевтичните групи. Бъбречно увреждане, хипотония и хиперкалиемия са по-чести в групата с 150 mg, в сравнение с групата с 50 mg, но тези нежелани реакции не са довели до значително повече случаи на преустановяване на лечение в групата с 150 mg.

Проучване ELITE I и ELITE II
Проучването ELITE, проведено за период от 48 седмици при 722 пациенти със сърдечна недостатъчност (NYHA клас II-IV), не се наблюдава разлика между пациенти, лекувани с лосартан, и 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 лосартан намалява смъртния риск, не се потвърждава от следващото проучване ELITE II, което е описано по-долу.

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

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS)
Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D

(Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.
ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.
Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.
ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.
ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Педиатрична популация

Хипертония в педиатричната популация
Антихипертензивният ефект на лосартан 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 m2. Пациентите с тегло > 20 kg до < 50 kg получават 2,5, 25 или 50 mg лосартан дневно, а пациентите с тегло > 50 kg получават 5, 50 или 100 mg лосартан дневно. В края на три седмичен период лосартан 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 − нямат постоянна антихипертензивна ефикасност.

Тези резултати се потвърждават през период II на проучването, когато пациентите са рандомизирани да продължат с лосартан или плацебо след три седмици лечение. Разликата в повишаването на кръвното налягане в сравнение с плацебо е най-голяма в групата на средна доза (6,70 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 лосартан 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 лосартан върху растежа, пубертета и общото развитие не са били предмет на оценка. Дългосрочната ефикасност на антихипертензивното лечение с лосартан в детска възраст по отношение на намаляването на сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност също не са били предмет на оценка.

При хипертонични (N = 60) и нормотензивни (n = 246), деца, с протеинурия, ефектът на лосартан върху протеинурията е оценен при 12-седмично плацебо и активно контролирано

(амлодипин) клинично проучване. Протеинурия се дефинира като съотношение от ≥ 0,3 на белтък в урината / креатинин. Хипертензивните пациенти (на възраст от 6 до 18 години) са били рандомизирани да получават или лосартан (N = 30) или амлодипин (N = 30). Нормотензивните пациенти (на възраст от 1 до 18 години) са били рандомизирани да получават или лосартан (N = 122) или плацебо (N = 124). Лосартан е прилаган в дози от 0,7 mg/kg до 1,4 mg/kg (до максимална доза от 100 mg на ден). Амлодипин е бил прилаган в дози от 0,05 mg/kg до 0,2 mg/kg (до максимална доза от 5 mg на ден).

Като цяло, след 12 седмици на лечение при пациентите, лекувани с лосартан, се наблюдава статистически значимо намаление на изходното ниво на протеинурията с 36% в сравнение с 1% увеличение в групата на плацебо / амлодипин (стр. 0,001). При пациентите с хипертония, получаващи лосартан се наблюдава намаление от изходната протеинурия на - 41,5% (95% CI: -29,9, -51,1) в сравнение с 2,4% (95% CI: -22,2, 14.1) в групата на амлодипин. Спадът и при двете, систолично кръвно налягане и диастолично кръвно налягане е по-голямо в групата на лосартан -5.5/-3.8 mmHg, в сравнение с групата на амлодипин (-0.1 / +0.8 mm Hg). При нормотензивните деца се наблюдава слабо понижение на кръвното налягане в групата с лосартан (-3,7/-3,4 mm Hg), в сравнение с плацебо. Няма значима взаимовръзка между намаляване на протеинурията и кръвното налягане обаче, е възможно, понижаването на кръвното налягане да е причина, отчасти, за намаляване на протеинурията при групата, лекувана с лосартан.

Дългосрочните ефекти на лосартан при деца с протеинурия са изследвани в рамките на до 3 години в отворена удължена фаза относно безопасността на същото проучване, в което са поканени да участват всички пациенти, завършили 12-седмичното основно проучване. Общо 268 пациенти са включени в отворената удължена фаза и са били рандомизирани на лосартан (N = 134) или еналаприл (N = 134), а 109 пациенти са имали проследяване ≥ 3 години (предварително посочена точка на прекратяване от > 100 пациенти, завършили 3 години проследяване в удължения период). Дозовите интервали на лосартан и еналаприл, прилагани според преценката на изследователя, са 0,30 mg/kg/ден до 4,42 mg/kg/ден и 0,02 mg/kg/ден до 1,13 mg/kg/ден, съответно. Максималните дневни дози от 50 mg/kg/ден за <50 kg телесно тегло и 100 mg > 50 kg за повечето пациенти по време на удължената фаза на проучването не са превишени.

В обобщение, резултатите от удълженото проучване относно безопасността показват, че лосартан се понася добре и води до трайно намаляване на протеинурията без значителна промяна в скоростта на гломерулна филтрация (GFR) в продължение на 3 години. При нормотензивни пациенти (n = 205) еналаприл е имал числено по-голям ефект в сравнение с лосартан върху протеинурията (-33,0% (95% CI -47,2; -15,0) срещу -16,6% (95% CI -34,9; 6,8)) и върху gFR (9,4 (95% CI 0,4; 18,4) срещу -4.0 (95% CI -13,1; 5,0) ml/min/1,73m$^2$). При пациенти с хипертония (n = 49) лосартан има числено по-голям ефект върху протеинурията (-44,5% (95% CI -64,8; -12,4) срещу -39,5% (95% CI -62,5; -2,2)) и gFR (18,9 (95% CI 5,2; 32,5) срещу -13,4 (95% CI -27,3; 0,6)) ml/min/1,73 m$^2$.

Проведено е отворено клинично проучване на дозовия режим, за да се проучи безопасността и ефикасността на лосартан при педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до 6 години с хипертония. Общо 101 пациенти са рандомизирани на една от трите различни начални дози на лосартан: ниска доза от 0,1 mg/kg/ден (N = 33), средна доза от 0,3 mg/kg/ден (N = 34 ) или висока доза от 0,7 mg/kg/ден (N = 34). От тях 27 са бебета, които са дефинирани като деца на възраст от 6 месеца до 23 месеца. Изследваното лекарство е титрирано до следващото ниво на доза в седмици 3, 6 и 9 за пациенти, при които не са били постигнати целевите стойности за кръвно налягане и все още не са били на максималната доза (1,4 mg/kg/ден, да не се надвишава доза от 100 mg/ден) от лосартан.

От 99 пациенти, лекувани с изследвано лекарство, 90 пациенти (90,9%) продължават участие в разширеното проучване с последващи посещения на всеки 3 месеца. Средната продължителност на терапията е 264 дни.

В обобщение, средното понижение на кръвното налягане от изходното ниво е сходно за всички групи на лечение (промяната от изходното ниво на систолно кръвно налягане до седмица 3 е била -7,3, -7,6 и -6,7 mmHg за групите с ниски, средни и високи дози, съответно; намалението на изходно ниво на диастолното кръвно налягане до седмица 3 е -8,2, -5,1 и -6,7 mmHg за групите с ниска, средна и висока доза; обаче не е имало дозозависим статистически значим ефект за систолно кръвно налягане и диастолно кръвно налягане.

Лосартан, в дози до 1,4 mg/kg, обикновено се понася добре при деца с хипертония на възраст от 6 месеца до 6 години след 12-седмично лечение. Общият профил на безопасност изглежда сравним между лекуваните групи.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

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

Разпределение
Както лосартан, така и неговият активен метаболит, се свързват в ≥ 99 % с плазмените протеини, основно албумин. Обемът на разпределение на лосартан е 34 литра.

Биотрансформация
Около 14 % от венозно и перорално приложената доза лосартан се превръща в неговия активен метаболит. След перорално и венозно приложение на белязан с 14C- лосартан калий циркулиращата плазмена активност основно се дължи на лосартан и на неговия активен метаболит. Минимално превръщане на лосартан в неговия активен метаболит се наблюдава при около един процент от участвалите в проучването индивиди.

Освен активния метаболит се формират и неактивни метаболити.

Елиминиране
Плазменият клирънс на лосартан и на неговия активен метаболит са съответно около 600 ml/min и 50 ml/min. Бъбречният клирънс на лосартан и на неговия активен метаболит са съответно около 74 m/min и 26 ml/min. Когато лосартан 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 лосартан и неговите метаболити е линейна при перорални дози лосартан калий до 200 mg.

След перорално приложение плазмените концентрации на лосартан и на 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 лосартан, нито неговият активен метаболит, се натрупват значимо в плазмата.

За елиминирането на лосартан и неговите метаболити допринасят както жлъчната, така и уринната екскреция. След перорална доза/венозно приложение на белязан с 14C-лосартан 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 лосартан и на неговия активен метаболит не се различават съществено от тези при по-млади пациенти с хипертония.

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

При пациенти с лека до средно-тежка алкохол-индуцирана чернодробна цироза, плазмените нива на лосартан и неговия активен метаболит след перорално 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 лосартан не се променят при пациенти с креатининов клирънс над 10 ml/минута. В сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция AUC на лосартан е около 2 пъти по-висок при пациенти на хемодиализа.

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

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

Фармакокинетика при педиатрични пациенти
Фармакокинетиката на лосартан 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 0,77 mg/kg лосартан (средни дози).
Резултатите показват, че активният метаболит се формира от лосартан при всички възрастови групи. Резултатите показват приблизително същите фармакокинетични параметри на лосартан 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 предучилищна възраст, тези разлики стават статистически значими. Ефектът при новородени/кърмачета е сравнително висок.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват някакъв 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 лосартан 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, ерозии, кръвоизливи). Както и други вещества, които директно въздействат върху системата ренин-ангиотензин, лосартан доказано индуцира нежелани реакции по отношение на късното развитие на плода, което води до смърт на плода и малформации.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Лориста 25 mg, 50 mg, 100 mg

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

Лориста 25 mg
*Обвивка на таблетката*:
хипромелоза
талк
пропиленгликол
титанов диоксид (E171)
хинолиново жълто (E104)

Лориста 50 mg, 100 mg
*Обвивка на таблетката:*
хипромелоза
талк
пропиленгликол
титанов диоксид (E171)

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

**6.3 Срок на годност**

5 години

*Полиетиленов (HDPE) контейнер за таблетки с полипропиленово (PP) затваряне с лента:*
Лориста 100 mg: След първото отваряне на контейнера, продуктът трябва да се използва в рамките на до 100 дни.

**6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

**Блистер (PVC/PVDC блистер от прозрачно фолио, с алуминиево фолио, използвано за покриване; кутия)**
Лориста 25 mg: 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112 филмирани таблетки
Лориста 50 mg: 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112 филмирани таблетки
Лориста 100 mg: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30,50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112 филмирани таблетки

**Полиетиленов (HDPE, бял) контейнер за таблетки с полипропиленова запушалка. Пликче от полиетилен със сушител силикагел.**
Лориста 50 mg: 250 филмирани таблетки, в картонена кутия.

**Полиетиленов (HDPE, бял) контейнер за таблетки с полипропиленово (PP) затваряне с лента.**
Лориста 100 mg: 100 филмирани таблетки, в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания**.**

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KKRA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

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

Рег.№ 20090403 - 25 mg
Рег.№ 20020598 - 50 mg
Рег.№ 20090404 - 100 mg

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

Дата на първо разрешаване: 09.09.2009
Дата на последно подновяване: 29.08.2011

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

24 Април 2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) http://www.bda.bg.