

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО

LORISTA®

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 филмирана таблетка съдържа 50 mg losartan (като losartan potassium).

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблети

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Показания**

Лечение на хипертония.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Обичайната начална и поддържаща доза за лечение на хипертония е 50 mg един път на ден.

Ако след 3 до 6 седмици не се получава задоволителен отговор на лечението, дневната доза може да се раздели на две равни части, които да се приемат два пъти дневно – сутрин и вечер, или да се увеличи до 100 mg, приемани 1 път на ден.

Максималната препоръчвана доза на ден е 100 mg.

Препоръчаната първоначална доза за пациенти с хиповолемия и с нарушена чернодробна функция е 25 mg един път дневно. Дозировката се коригира в зависимост от постигнатото понижаване на артериалното налягане след 3- до 6-седмично лечение.

Не се изисква коригиране на първоначалната дозировка при пациенти в напреднала възраст или с нарушена бъбречна функция (вкл. и пациенти на хемодиализа), освен ако не са в състояние на хиповолемия.

Пациентите могат да вземат медикамента с храна или само с някаква течност.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към лосартан или към която и да е от другите съставки.

4.4 Специални предупреждения и специални противопоказания за употреба

При пациенти с хиповолемия (вкл. и дължаща се на лечение с големи дози диуретици) може да настъпи симптоматична хипотония. Тя може да бъде избегната, като се преустанови приемането на диуретици и се коригира хиповолемията, преди започване на лечението с лосартан. Ако не е възможно лечението с диуретици да се преустанови, се препоръчва да се започне с по-ниска доза лосартан - 25 mg.

Лекарственото средство трябва да се дава с повишено внимание на пациенти с двустранна стеноза на бъбречните артерии или с артериална стеноза само на единия бъбрек, както и на пациенти, при които бъбречната функция зависи от ренин-ангиотензин системата (вкл. и пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност) поради опасност от влошаване на бъбречната дейност. Следователно се изисква бъбречната функция да бъде мониторирана преди и по време на лечението с лосартан – да се мониторира нивото на калия, уреята и креатинина в серума. Фармакокинетичните данни показват, че при пациенти с цироза серумните нива на лосартан се повишават значително, поради което при нарушена чернодробна функция трябва да се дават по-ниски дози от лекарственото средство.

Пациенти в напреднала възраст (над 75 години) може да са по-чувствителни към действието на лосартан.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-5676/23.02.02г.	
623/25.06.2002	

При пациенти с бъбречна недостатъчност и клирънс на креатинина над 0.5 ml/s (30 ml/min), концентрацията на лосартан в плазмата обикновено остава непроменена. Потискането на дейността на ренин-ангиотензин системата може да причини влошаване на бъбречната функция при някои чувствителни пациенти. Поради това при пациенти в напреднала възраст (над 75 години) и при пациенти с нарушена бъбречна функция се препоръчва да се мониторира нивото на калия в серума.

Лосартан трябва да се прилага с внимание при пациенти с прекаран в миналото ангиоедем по каквато и да било причина. При ангиоедем пациентът трябва да прекрати приема на лекарственото средство и незабавно да потърси лекарска консултация.

Лекарственото средство трябва да се дава с повишено внимание на пациенти, чието състояние изисква употребата на други лекарства, въздействащи върху ренин-ангиотензин системата (с хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, аортна и митрална стеноза и коронарно заболяване).

Не е установена ефективността и безопасността на лекарството при деца.

4.5 Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие

Пациентите могат да вземат лосартан заедно с други антихипертензивни средства.

Едновременната употреба на лосартан и на спиронолактон, амилорид или триамтерен и/или допълнителната употреба на калий може да доведат до хиперкалиемия.

Едновременната употреба на лосартан и на медикаменти, съдържащи литий, може да усилва страничните ефекти от лития поради повишена реабсорбция на лития в проксималните тубули. Препоръчва се да се мониторира серумното ниво на лития. Когато лосартан се употребява едновременно с рифампицин, може да се стимулира метаболизмът на лосартан и следователно да се намали ефективността му. Поради това по-често трябва да се мониторира артериалното налягане и ако е необходимо, да се коригира дозировката на лосартан.

Не са намерени клинично значими взаимодействия при клинични изследвания на фармакокинетичните взаимодействия на лосартан и хидрохлоротиазид, дигоксин, варфарин, симетидин, фенобарбитал, ритонавир и еритромицин.

Изследванията *in vitro* показват, че инхибиторите на цитохром изоензимите P450 3A4 (кетоназол, тролеандомицин, гестоден) и на P450 2C9 (флуконазол, сулфафеназол) значително потискат продукцията на активен метаболит, докато комбинацията от сулфафеназол и кетоназол почти напълно потиска неговото образуване. Фармакодинамичните последици от едновременната употреба на лосартан и гореспоменатите медикаменти не са изследвани все още, поради което се препоръчва повишено внимание при едновременната им употреба.

4.6 Бременност и кърмене

Категория С (първо тримесечие) и D (второ и трето тримесечие).

Употребата на лекарствени средства, потискащи дейността на ренин-ангиотензин системата се свързва с увреда на фетуса и дори със смърт през второто и третото тримесечие на бременността. Тези лекарства са безвредни по време на ранната органогенеза (първо тримесечие на бременността). Лосартан е противопоказан по време на бременността. На жени, забременели по време на лечение с лосартан, се препоръчва възможно най-бързо да се консултират с лекар за по-нататъшното си лечение.

Не е известно, дали лосартан се екскретира през майчиното мляко. Поради възможно странично действие върху кърмачето трябва да се реши, дали да се спре кърменето или да се прекрати приемането на лекарството в зависимост от това доколко важно е лекарството за майката



4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за ефекта на лекарството върху способността за шофиране и работа с машини.

При отделни пациенти лосартан може да причини хипотензия и замаяност, особено в началото на лечението, и това може временно да намали тяхната способност да шофират и работят с машини.

4.8 Нежелани реакции

Ефективността и безопасността на лосартан са оценявани при повече от 4000 пациенти (3300 с есенциална хипертония). Над 1200 пациенти са били на лечение с лосартан за повече от 6 месеца и над 600 пациенти - за повече от една година. При тези проучвания лечението с лосартан е било понасяно добре. Честотата на Нежеланите реакции, които са били докладвани при лечението с лосартан, е сравнима с честотата при плацебо. Прекратяване на терапията поради нежелани реакции от лосартан се е наложило при 2.3% от пациентите в сравнение с 3.7% от пациентите на плацебо.

При клинични изпитания над 1% от пациентите съобщават за диария, диспепсия, мускулни крампи, миалгия, болки в краката и гърба, замаяност, безсъние, назална конгестия (конгестия на носната лигавица), кашлица, инфекция на горните дихателни пътища, увреда и възпаление на синусите. Нежеланите реакции са изброени без оглед на тяхната причинна връзка с изпробваното лекарство. Изброените по-горе нежелани реакции са били по-чести при пациентите на лосартан, отколкото при пациентите на плацебо.

Над 1% от пациентите съобщават също за слабост, умора, подпухване, коремна болка, болка в гърдите, гадене, главоболие и ларингит, но тези нежелани реакции са били по-чести при пациентите на плацебо.

При клинични изпитания ангиоедем е настъпил само при един пациент с установена свръхчувствителност към аспирин и пеницилин. В литературата се съобщава за малко повече случаи на ангиоедем от момента на въвеждане на лосартан в клиничната практика. При настъпването на ангиоедем обикновено е достатъчно да се прекрати лечението и да се мониторира състоянието на пациента до пълното изчезване на симптомите. Ангиоедемът на лицето, устните, врата и крайниците обикновено не изисква лечение, като за облекчаване на състоянието може да се използват антихистамини. Ангиоедемът на езика, глотиса и ларинкса трябва незабавно да се лекува с адреналин (подкожна апликация от 0.3 ml до 0.5 ml разтвор на адреналин в пропорция 1 : 1000), като за поддържане проходимостта на дихателните пътища се прилага интубация или при необходимост – ларинготомия.

Повърхностно лющене на дланите и хемолиза са докладвани при 1 пациент.

Нежеланите реакции, настъпили при по-малко от 1% от пациентите, включени в клиничните изпитания, и нежеланите странични явления, настъпили при поне двама пациенти, приемали лосартан, са изброени по органи системи (невинаги е била установена причинна връзка с лосартан):

От страна на тялото като цяло: оток на лицето, висока температура, ортостатична хипотония, синкоп;

- Метаболитни: подагра;
- Сърдечно-съдови: ангина пекторис, втора степен AV блок, мозъчен кръвоизлив, хипотония, инфаркт на миокарда, аритмия (предсърдна фибрилация, синусна брадикардия, тахикардия, вентрикулна тахикардия, вентрикулна фибрилация), палпитация;
- Храносмилателни: анорексия, констипация, болки в зъбите, сухота в устата, метеоризъм, гастрит, повръщане;



- Хематологични: анемия;
- Мускулно-скелетни: болки в ръцете, болки в тазобедрените стави, ставни отоци, болки в коляното, болки в мускулите и костите, болки в раменната става, скованост, артралгия, артрит, миалгия, мускулна слабост;
- Нервна система/психиатрични: тревожност, атаксия, обърканост, депресия, абнормни сънища, хипестезия, намалено либидо, разстройство на паметта, мигрена, нервност, парестезия, периферна невропатия, паническо разстройство, разстройство на съня, сънливост, тремор, вертиго;
- Дихателни: диспнея, бронхит, болезнено гърло, епистаксис, респираторна конгестия;
- Кожа: алопеция, дерматит, суха кожа, подкожен кръвоизлив, еритем, зачервяване, светочувствителност, сърбеж, обрив, изпотяване, уртикария;
- Сетивност: замъглено виждане, парене или смъдене на очите, конюнктивит, промяна на вкуса, шум в ушите, отслабване на зрителната острота;
- Уро-генитални: импотентност, нощно напикаване, често уриниране, възпаление на пикочните пътища.

Слабо увеличение на нивото на уреята и креатинина в серума е наблюдавано при клинични изследвания при по-малко от 0.1% от пациентите. Хиперкалиемия е намерена при 1.5% от пациентите. Нито един пациент не е трябвало да преустанови приемането на лосартан поради тези нежелани реакции.

Слабо понижаване на хематокрита и хемоглобина се наблюдава често, но не е клинично значимо и не е изисквало прекратяване на лечението с лосартан.

Повишена активност на чернодробните ензими и повишен билирубин са били инцидентно наблюдавани при клинични изследвания. Само един пациент е трябвало да спре лечението си с лосартан поради този страничен ефект.

4.9 Предозиране

Най-вероятните проявления на предозиране са хипотония и тахикардия, възможно е също и брадикардия поради стимулиране на парасимпатикуса (вагуса). При хипотония пациентът трябва да бъде поставен легнал по гръб, с по-ниско поставена глава и при необходимост трябва да се коригира плазменият му обем с вливане на 0.9% разтвор на натриев хлорид.

Интоксикация: Главните симптоми са хипотония и тахикардия, възможно е също и брадикардия поради стимулиране на парасимпатикуса (вагуса). След поглъщане на голям брой таблетки се препоръчва стомашен лаваж (ако не е изминало дълго време от момента на поглъщането) и активен въглен. Жизнените функции на пациента трябва да бъдат мониторираны и при необходимост да се назначи симптоматично лечение. Хипотонията трябва да се лекува с вливане на 0.9% разтвор на натриев хлорид. Лосартан и активният му метаболит не се елиминират от тялото с хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Лосартан е орален, непептиден селективен антагонист на рецептора на ангиотензин II (тип AT1). Според Anatomical Therapeutic Chemical Classification лосартан е класифициран в групата на антагонистите на рецептора на ангиотензин II (C09C A01). Механизъм на действие: лекарството въздейства на рецепторите на AT1 и така блокира ефекта на ангиотензин II.

Лосартан намалява следнатоварването, без да променя сърдечния дебит, фракцията на изтласкване на лявата камера или кръвния обем. При есенциална хипертония



лосартан подобрява гъвкавостта на средните по размер артерии. Антихипертензивният ефект на лосартан е резултат от дилатацията на резистентните кръвоносни съдове, резистентност, дължаща се главно на липсващия ефект от ангиотензин II, отчасти на симпатиковата нервна система и вероятно на липсващия ефект на алдостерона. Подобно на ACE инхибиторите, лосартан има по-изразен хемодинамичен ефект при недостиг на сол, когато се активира ренин-ангиотензин системата (РАС), отколкото при повишено съдържание на сол, когато РАС е потисната.

Това оказва слабо въздействие върху сърдечната честота. След продължителна употреба той намалява хипертрофията на лявата камера.

Лосартан не променя значително гломерулната филтрация и леко увеличава протичането на плазма през бъбреците; той значително намалява микроалбуминурията и концентрацията на пикочна киселина в кръвта. Натрийурията не се променя значително при пациенти с есенциална хипертония, но специфичното блокиране на рецепторите на ангиотензин II причинява натрийурия при здрави лица, особено при недостиг на сол. За разлика от ACE инхибиторите лосартан временно увеличава екскрецията на калий. Лосартан също намалява протеинурията при бъбречна недостатъчност и при съпътстващ диабет тип II или при неговото отсъствие.

Отделянето на пикочна киселина под действието на лосартан не се влияе от консумацията на сол, което означава, че то не зависи от ренин-ангиотензин системата и вероятно не е свързано с блокирането на рецептора на ангиотензин II. Вероятно се дължи на специфичната характеристика на молекулата на лосартан.

Лосартан няма клинично значим ефект върху липидите в кръвта и върху метаболизма на въглехидратите и/или чувствителността към инсулина. Клиничните проучвания не са показали сигнификантни промени в плазмените концентрации на норадреналина. При пациенти с хипотония лосартан не повлиява биосинтезата на стероидите.

При сравнителни клинични изследвания, проведени при пациенти с лека до умерена хипертония, лосартан намалява артериалното налягане подобно на еналаприл, ателолол и фелодипин ER. Диастоличното артериално налягане, измерено в седнало или лежащо положение, намалява с 8 до 13 mm Hg след прием на 50 до 100 mg лосартан дневно в продължение на 8 до 12 седмици.

Върхов ефект от лекарството се постига след 6 часа. Ефектът продължава 24 часа, поради което еднократен прием на дозата е достатъчен. Ефектът от лекарството започва през първата седмица от лечението, после се увеличава до стабилизирането си след 3 до 6 седмици.

5.2 Фармакокинетични свойства

Лосартан се абсорбира добре в стомашно-чревния тракт. Той се метаболизира значително при първо преминаване през черния дроб. Бионаличността му е приблизително 33%.

Храната леко забавя абсорбирането на лосартан и намалява неговата максимална серумна концентрация, но не повлиява значително първоначалното му метаболизиране.

Върховите серумни концентрации са пропорционални на дозата. След дози от 25 mg до 200 mg лосартан достига върхова концентрация след 1 час. 10 часа след приема му лекарството не може да бъде открито в серума.

Около 98% от лосартан се свързват със серумните протеини, главно с албумина. Обемът на разпределение на лосартан е около 35 l.

Лосартан се метаболизира в черния дроб от цитохрома P450 и/или от изоензимите 2C9 и 3A4 (CYP2C9 и CYP3A4). Чрез окисление в черния дроб се произвежда фармакологично активният метаболит E3174 и около 14% от дозата се конвертира в него. Другите метаболити не са фармакологично активни.

Около 35% от една орална доза лосартан се екскретират в урината и 65% - в изпражненията. При нормална бъбречна функция само около 5% лосартан се екскретират в урината и около 6% - като активен метаболит. Серумният клирънс на лосартан е 600 ml/min, бъбречният клирънс - 75 ml/min (в литературата съществуват различни данни за бъбречния клирънс - 42.6 ml/min и 4.3 to 5.6 l/h). Време на полуелиминиране и фармакокинетиката на лосартан след единична доза и повтаряща се дозировка е 1.5 до 2 часа.

При опити с животни фармакологично активният карбоксилен метаболит на лосартан E3174 антагонизира ефекта на ангиотензин II 40 пъти по-ефективно от лосартан. Все пак лосартан е фармакологично активен, неговият продължителен хипотензивен ефект изглежда се поддържа от E3174.

E3174 достига максимални серумни концентрации 3 до 4 часа след приема на лосартан. След 24 часа той може да бъде намерен в серума. Близко 99% от E3174 се свързват със серумните протеини, главно с албумина. Постоянният обем на разпределение на E3174 е около 12 l. Серумният клирънс на E3174 е 50 ml/min, бъбречният клирънс 25 ml/min (в литературата се съобщават различни данни за бъбречния клирънс, дори 18 ml/min и 1.5 l/h). Време на полуелиминиране и фармакокинетиката на E3174 след единична доза и повтаряща се дозировка е 6 до 9 часа (според литературата също 4 до 6 часа и 4 до 9 часа).

Не е известно лосартан и E3174 да се екскретират в майчиното мляко. При изследвания с животни значителни количества лосартан и E3174 са били намерени в млякото.

Нито лосартан, нито E3174 могат да бъдат елиминирани от тялото с хемодиализа.

Фармакокинетиката на лосартан е подобна при млади и стари пациенти с хипертония. Серумните концентрации на лосартан при жени са близо два пъти по-високи от тези при мъже; серумните концентрации на E3174 са приблизително едни и същи при мъже и при жени. Не се изисква коригиране на дозировката при стари хора и при жени. Серумните концентрации на лосартан не са се променили при пациенти с клирънс на креатинина над 0.5 ml/s (30 ml/min). При пациенти с по-нисък клирънс на креатинина AUCs са били с около 50% по-високи. При пациенти на хемодиализа AUC на лосартан са се удвоили.

Серумната концентрация на E3174 не се е повлияла значително при пациенти с бъбречна недостатъчност и на хемодиализа. Следователно не се изисква коригиране на дозировката при пациенти с бъбречна недостатъчност и на хемодиализа, ако те не са хиповолемични.

При пациенти с лека до умерена алкохолна цироза на черния дроб серумните концентрации на лосартан и на E3174 са били по-високи съответно 5 и 1.7 пъти. Плазменият клирънс на лосартан е бил с 50% по-нисък, бионаличността му 2 пъти по-висока. Поради това при пациенти с нарушена чернодробна функция се прилагат по-ниски дози.

По време на клинични опити, проведени при пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност (50 mg дневно в продължение на 7 дни), лосартан достига максимална серумна концентрация след 1.3 часа, а E3174 - след 4.5 часа. Бионаличността на лосартан е била 35%; бъбречният клирънс на лосартан и на E3174 - съответно 42.6 ml/min и 18 ml/min. Време на полуелиминиране и фармакокинетиката на лосартан е бил 3.3 часа, а на E3174 - 4.5 часа. Тези резултати доказват, че не е

необходимо дозировката да се коригира при пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност.

При пациенти под 18-годишна възраст не е изследвана фармакокинетиката на лосартан.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изследванията за токсичността на единична доза показват относително ниска токсичност на лосартан. Стойностите на LD₅₀ след орален прием са били 770 - 1000 mg/kg при мишки и 2000 - 3000 mg/kg при плъхове. След интраперитонеално приложение стойностите на LD₅₀ са били 400 mg/kg при мишки и 200 mg/kg при плъхове. Токсични дози лосартан причиняват атаксия, понижена активност, тремор, меки изпражнения и големи лезии на стомашно-чревния тракт. Умирания не са били наблюдавани при кучета, получавали увеличаващи се перорални дози от 20 до 320 mg/kg.

По време на изпитване на токсичността на повтарящи се дози при плъхове лосартан причинява саливация, намалена консумация на храна и забавяне на наддаването на тегло, леко намаляване на еритроцитите и увеличаване на азота в кръвната урея. Патоморфологичната оценка показва леко намаляване на теглото на сърцето без хистопатологични промени, лека хиперплазия на юкстагломерулните клетки и лека фокална ерозия на glandуларното стомахче.

Не е бил установен свързан с лечението ефект върху репродуктивността при плъхове, макар че токсични дози от лекарството се свързват със сигнификантно намаляване на броя на сограа lutea, на имплантите и на живите фетуси.

Лосартан няма тератогенен ефект при мишки и плъхове, но при плъхове е била наблюдавана фетална и неонатална токсичност. При прилагане на лосартан на бременни плъхове стадият на чувствителност е бил през 15-ия до 20-ия гестационен ден. Прилагането на лекарственото средство през този период причинява лезии на бъбреците. Трегирането на майката с лосартан по време на лактация води до намаляване на теглото и на преживяемостта на малките и до промени в поведението им.

Лосартан не е причинил мутагенност при изпитване на бактериалната обратна мутация със *Salmonella typhimurium*.

Не е наблюдавано сигнификантно увеличение на карциногенността при плъхове след продължително прилагане на лосартан, макар че при женските е имало леко увеличена честота на аденом на панкреасната жлеза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Maize starch, pregelatinized starch, microcrystalline cellulose, silica colloidal anhydrous, magnesium stearate, cellactose, hypromellose, talk, propylene glycol, titanium dioxide.

6.2 Несъвместимости

/

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се пази от влага. Да се съхранява при температура под 30°C. Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Данни за опаковката

Блистерна опаковка (Al фолио, PVC/PVDC фолио): 28 филмирани таблетки от 50 mg.

6.6 Инструкции за употреба и разпространение

/

7 ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia

8 РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**9 ДАТА НА ПЪРВАТА РЕГИСТРАЦИЯ НА ПРОДУКТА/ПРЕРЕГИСТРАЦИЯ****10 ДАТА НА ОДОБРЕНИЕ ИЛИ НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА КХП**

24 септември 1999

