

1.3.1	Losartan potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Lorista – Лориста филм-обложени таблети 25 mg
 Lorista – Лориста филм-обложени таблети 50 mg
 Lorista – Лориста филм-обложени таблети 100 mg

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 25 mg, 50 mg или 100 mg лосартан калиум.

Екципиенс:

	25 mg филм- обложени таблети	50 mg филм- обложени таблети	100 mg филм- обложени таблети
лактоза (по една таблета)	27,3 mg	54,7 mg	109,3 mg

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Лориста филм-обложените таблети од 25 mg се: овални, благо биконвексни, жолти, обележани од едната страна. Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

Лориста филм-обложените таблети од 50 mg се: округли, благо биконвексни, бели, со заоблени краеве и обележани од едната страна. Линијата не е наменета за да се олесни кршење на таблетата за олеснување на голтањето или за да се подели на две еднакви половини.

Лориста филм-обложените таблети од 100 mg се: овални, благо биконвексни, бели.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

- Терапија на есенцијална хипертензија кај возрасни и кај деца и адолесценти на возраст од 6 до 18 години.
- Терапија на бубрежни заболувања кај возрасни пациенти со хипертензија и тип 2 дијабетес мелитус со протеинурија $\geq 0,5$ g/дневно како дел од антихипертензивниот третман.
- Терапија на хронична срцева слабост (кај пациенти ≥ 60 години), кај кои третманот со АКЕ инхибитори не се смета за соодветен поради некомпатибилност, особено при кашлица, или во случај на контраиндикација. Пациентите со срцева слабост кои се стабилизирани со АКЕ инхибитор не треба да се префрлаат на лосартан. Пациентите треба да имаат лево вентрикуларна фракција на испумпување $\leq 40\%$ и треба да се стабилизирани со терапијата на хроничната срцева слабост.



1.3.1	Losartan potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

- Редукција на ризикот за мозочен удар кај возрасни хипертензивни пациенти со лево вентрикуларна хипертрофија докажана со ЕКГ (погледнете во точка 5.1 LIFE студија, Pasa).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Таблетите треба да се голтнат со чаша вода.
Лекот може да се зема независно од храната.

Хипертензија

Вообичаена почетна доза и доза на одржување е 50 mg еднаш дневно за поголемиот дел од пациентите. Максимален антихипертензивен ефект се постигнува 3–6 недели по започнување на терапијата. Кај некои пациенти потребно е зголемување на дозата до 100 mg еднаш дневно (наутро).

Лориста може да се администрира заедно со други антихипертензивни, особено со диуретици (на пример, хидрохлортиазид).

Хипертензивни пациенти со тип II дијабетес со протеинурија $\geq 0,5$ g/дневно

Вообичаена почетна доза е 50 mg еднаш дневно. Дозата може да се зголеми до 100 mg еднаш дневно врз основа на одговорот на крвниот притисок еден месец по започнување на терапијата, а потоа Лориста може да се администрира заедно со други антихипертензивни (на пример, диуретици, блокатори на калциумови канали, алфа или бета блокатори и агенси со централно дејство) како и со инсулин и други често употребувани хипогликемици (на пример, сулфонилуреа, глитазони и инхибитори на глюкозидаза).

Срцева слабост

Вообичаена почетна доза на Лориста кај пациенти со срцева слабост е 12,5 mg еднаш дневно. Дозата треба да се титрира на неделни интервали (12,5 mg дневно, 25 mg дневно, 50 mg дневно) до постигнување на вообичаена доза на одржување од 50 mg еднаш дневно во зависност од подносливоста.

Намалување на ризикот за мозочен удар кај хипертензивни пациенти со лево вентрикуларна хипертрофија докажана со ЕКГ

Вообичаена почетна доза е 50 mg Лориста еднаш дневно. Потребно е да се додаде ниска доза на хидрохлортиазид и/или дозата на Лориста да се зголеми на 100 mg еднаш дневно во зависност од одговорот на крвниот притисок.

Посебни популации

Употреба кај пациенти со намален интраваскуларен волумен

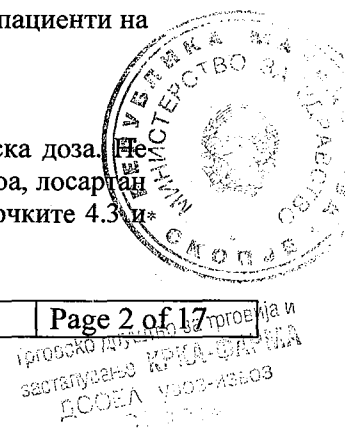
Кај пациентите со намален интраваскуларен волумен (на пример оние кои се третирани со високи дози на диуретици), потребна е почетна доза од 25 mg еднаш дневно (погледнете во точка 4.4).

Употреба кај пациенти со бубрежни заболувања и пациенти на хемодијализа

Не е потребно прилагодување на дозите кај пациентите со бубрежни заболувања и пациенти на хемодијализа.

Употреба кај пациенти со хепатални заболувања

Кај пациентите со историја на некое хепатално заболување се препорачува пониска доза. Не постои тераписко искуство кај пациенти со тешки хепатални заболувања. Според тоа, лосартан е контраиндициран кај пациенти со тешки хепатални заболувања (погледнете во точките 4.3 и 4.4).



1.3.1	Losartan potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Употреба кај педијатриски пациенти

Постојат ограничени податоци за ефикасноста и безбедноста на лосартан кај деца и адолесценти на возраст од 6 до 18 години за третман на хипертензија (погледнете во точка 5.1). Постојат ограничени податоци за фармакокинетиката кај деца со хипертензија постари од еден месец (погледнете во точка 5.2).

Кај пациентите кои можат да голтаат таблети, се препорачува доза од 25 mg еднаш дневно кај оние > 20 до < 50 kg. Во исклучителни случаи, дозата може да се зголеми до максимално 50 mg еднаш дневно. Дозата треба да се прилагоди во зависност од одговорот на крвниот притисок.

Кај пациентите > 50 kg, вообичаена доза е 50 mg еднаш дневно. Во исклучителни случаи, дозата може да се прилагоди до максимално 100 mg еднаш дневно. Кај педијатриските пациенти не се испитувани дози повисоки од 1,4 mg/kg (или над 100 mg) дневно.

Не се препорачува употреба на лосартан кај деца помлади од 6 години, бидејќи податоците се ограничени.

Не се препорачува кај деца со стапка на гломеруларна филтрација < 30 ml/ min / 1,73 m², затоа што нема достапни податоци за оваа група на пациенти (погледнете и во точка 4.4).

Исто така, не се препорачува употреба на лосартан кај деца со хепатални заболувања (погледнете и во точка 4.4).

Употреба кај постари пациенти

Иако потребно е да се земе во предвид започнување на терапијата со 25 mg кај пациентите постари од 75 години, вообичаено не е потребно прилагодување на дозите кај постари пациенти.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на лосартан или на некоја од помошните супстанции (погледнете во точките 4.4 и 6.1).

Втор и трет триместар од бременоста (погледнете во точките 4.4 и 4.6).

Тешко хепатално нарушување.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Хиперсензитивност

Ангиедем. Пациентите со историја на ангиедем (отоци на лицето, усните, грлото и/или јазикот) треба внимателно да се следат (погледнете во точка 4.8).

Хипотензија и дисбаланс на односот електролити/течност

Кај пациентите со намален волумен и/или натриум поради силна терапија со диуретици, рестрикција на сол во исхраната, диареа или повраќање, може да настане симптоматска хипотензија особено по првата доза и по зголемување на дозата. Овие состојби треба да се корегираат пред администрација на Лориста или пак треба да се даде пониска почетна доза (погледнете во точка 4.2). Ова се однесува и на децата.

Електролитни дисбаланси

Електролитни дисбаланси често настануваат кај пациенти со бубрежни заболувања со или без дијабетес и треба да се имаат во предвид. При клиничка студија спроведена кај пациенти со дијабетес тип 2 со нефропатија, инциденцата на хиперкалемија беше повисока во групата третирана со Лориста во споредба со плацебо групата (погледнете во точка 4.8, 'Хипертензија и дијабетес тип 2 со бубрежна болест – Истражувања' и 'Пост-маркетиншко искуство').

1.3.1	Losartan potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Истражувања'). Според тоа, концентрациите на калиум во плазмата како и вредностите на креатинин клиренсот треба внимателно да се следат, особено кај пациентите со срцева слабост и креатинин клиренс помеѓу 30 и 50 ml/min.

Не се препорачува истовремена употреба на диуретици кои штедат калиум, калиум суплементи и супститути на сол кои содржат калиум со лосартан (погледнете во точка 4.5).

Хепатални заболувања

Врз основа на фармакокинетските податоци кои покажаа значајно зголемени концентрации на лосартан во плазмата кај пациенти со цироза потребна е пониска доза кај пациентите со историја на хепатални заболувања. Не постои тераписко искуство со лосартан кај пациенти со тешки хепатални заболувања. Според тоа, не смее да се администрира лосартан кај пациенти со тешки хепатални заболувања (погледнете во точките 4.2, 4.3 и 5.2).

Ито така, не се препорачува употреба на лосартан кај деца со хепатални заболувања (погледнете во точка 4.2).

Ренални заболувања

Како последица на инхибирањето на ренин-ангиотензин-алдостерон-системот, беа забележани промени во функцијата на бубрезите, вклучувајќи и бубрежна слабост (особено кај пациентите чија бубрежна функција е зависна од ренин-ангиотензин-алдостерон системот, како што се оние кои имаат тешка кардијална инсуфициенција или претходно постоечка ренална дисфункција). Како што е случај и со другите лекови кои имаат влијание врз ренин-ангиотензин-алдостерон-системот, исто така беа забележани и зголемувања на уреата во крвта и серумскиот креатинин кај пациентите со билатерална ренална артериска стеноза или стеноза на артеријата од едниот бубрег. Овие промени во реналната функција може да бидат реверзибилни по прекин на терапијата. Потребна е претпазливост при употреба на лосартан кај пациентите со билатерална ренална артериска стеноза или стеноза на артеријата од едниот бубрег.

Употреба кај педиатриски пациенти со нарушена ренална функција

Не се препорачува употреба на лосартан кај деца со стапка на гломеруларна филтрација < 30ml/min, затоа што нема достапни податоци за оваа група на пациенти (погледнете во точка 4.2.).

Потребно е редовно следење на бубрежната функција за време на терапијата со лосартан затоа што може да дојде до влошување на состојбата. Ова особено се однесува на ситуации кога лосартан ќе се даде во присуство на некои други состојби (треска, дехидратација) кои можат да ја нарушат бубрежната функција.

Беше утврдено дека истовремената употреба на лосартан и АКЕ инхибитори ја нарушува бубрежната функција. Според тоа, не се препорачува нивна истовремена употреба.

Ренална трансплантација

Не постои искуство кај пациенти со скорешна трансплантација на бубрег.

Примарен хипералдостеронизам

Пациентите со примарен алдостеронизам вообичаено не одговараат на терапијата со антихипертензивни лекови кои дејствуваат по пат на инхибиција на ренин-ангиотензин системот. Според тоа, не се препорачува употреба на лосартан кај овие пациенти.

Коронарна срцева болест и цереброваскуларни заболувања

Како што е случај и со другите антихипертензивни, прекумерното намалување на крвниот притисок кај пациентите со исхемични кардиоваскуларни и цереброваскуларни заболувања може да доведат до миокардијален инфаркт или мозочен удар.



1.3.1	Losartan potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Срцева слабост

Како што е случај и со другите лекови кои дејствуваат на ренин-ангиотензин системот, кај пациентите со срцева слабост, со или без ренално нарушување, постои ризик за појава на тешка артериска хипотензија и (често акутно) ренално нарушување.

Не постои доволно тераписко искуство за употреба на лосартан кај пациенти со срцева слабост и истовремено тешко бубрежно заболување, кај пациенти со тешка срцева слабост (NYHA класа IV), како и кај пациенти со срцева слабост и симптоматски живото-загрозувачки срцеви аритмии. Според тоа, потребна е претпазливост при употреба на лосартан кај овие групи на пациенти. Комбинацијата на лосартан со бета блокатор треба да се употребува претпазливо (погледнете во точка 5.1.)

Стеноза на аорталната и митралната валвула, опструктивна хипертрофична кардиомиопатија

Како што е случај и со другите вазодилататори, потребна е посебна претпазливост кај пациенти со аортална или митрална стеноза или опструктивна хипертрофична кардиомиопатија.

Бременост

Не се препорачува употреба на –ангиотензин 2 рецептор блокатор за време на бременоста. Освен ако не се смета за неопходно продолжувањето на терапијата со ангиотензин 2 рецептор блокатор, на пациентите кои планираат бременост треба да им се промени терапијата со некој алтернативен антихипертензивен третман со потврден безбедносен профил за употреба за време на бременоста. Кога ќе се дијагностицира бременост, веднаш треба да се прекине терапијата со ангиотензин 2 рецептор блокатор и да се започне со соодветна друга терапија (погледнете во очките 4.3 и 4.6).

Други предупредувања и мерки на претпазливост

Како што е забележано за АКЕ инхибиторите, лосартан и другите ангиотензин антагонисти се помалку ефикасни во намалување на крвниот притисок кај луѓе од црната раса во споредба со оние кои не се од црната раса, најверојатно поради повисоката преваленца на ниски ренински состојби кај црната популација со хипертензија.

Посебни предупредувања за некои од помошните супстанции

Лориста содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на нетолеранција на галактоза, Ларр лактаза дефициенција или глукозно-галактозна малапсорпција, не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

При употреба на други антихипертензивни може да настане зголемување на хипотензивното дејство на лосартан. Други супстанции кои предизвикуваат хипотензија: трициклични антидепресиви, антипсихотици, баклофен, амифостин. Истовремената употреба со овие лекови кои што го намалуваат крвниот притисок како главно или несакано дејство може да го зголеми ризикот за појава на хипотензија.

Лосартан претежно се метаболизира преку цитохром P450 (CYP) 2C9 до активен метаболит на карбоксилна киселина. При едно клиничко испитување беше утврдено дека флуконазол (инхибитор на CYP2C9) ја намалува изложеноста на активниот метаболит за околу 50%. Беше утврдено дека истовремената употреба на лосартан со рифампицин (индуктор на метаболички ензими) доведе до 40% намалување на концентрацијата на активниот метаболит во плазмата. Не е позната клиничката значајност на овој ефект. Не беше пронајдена разлика во изложеноста при истовремена терапија со флувастатин (слаб инхибитор на CYP2C9).

1.3.1	Losartan potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Како што е случај и со другите лекови кои се блокатори на ангиотензин II или на неговите ефекти, истовремената употреба на други лекови кои штетат калиум (на пример, диуретици кои штетат калиум: спиронолактон, триамтерен, амилорид) или може да го покачат нивото на калиум (на пример, хепарин), калиум суплементи или супститути на сол кои содржат калиум, може да доведе до зголемување на нивото на калиум во серумот. Поради тоа, не се препорачува нивна истовремена администрација.

При истовремена администрација на литиум со АКЕ инхибитори беа забележани реверзибилни покачувања на концентрациите на литиум во серумот и токсичност. Исто така, беа утврдени и многу ретки случаи со антагонисти на ангиотензин II. Потребна е претпазливост при истовремена употреба на литиум и лосартан. Доколку оваа комбинација се докаже дека е неопходна се препорачува мониторирање на нивото на литиум во серумот.

Кога ангиотензин II антагонистите се администрираат истовремено со нестероидни анти-инфламаторни лекови - НСАИЛ (селективни СОХ-2 инхибитори, ацетилсалицилна киселина во антиинфламаторни дози и неселективни НСАИЛ), може да дојде до намалување на антихипертензивниот ефект. Истовремената употреба на ангиотензин II антагонисти или диуретици со НСАИЛ може да предизвика зголемување на ризикот за влошување на реналната функција, вклучувајќи и можна акутна бубрежна слабост и зголемување на серумскиот калиум, особено кај пациентите со претходно нарушена ренална функција. Потребна е претпазливост при администрирање на оваа комбинација, особено кај постарите пациенти. По започнување на истовремената терапија, се препорачува соодветна хидратација на пациентите и следење на бубрежната функција.

4.6 Бременост и лактација

Бременост

Не се препорачува употреба на ангиотензин 2 рецептор блокатор за време на првото тромесечје од бременоста (погледнете во точка 4.4). Контраиндицирана е употребата на ангиотензин 2 рецептор блокатор за време на второто и третото тромесечје од бременоста (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Епидемиолошките докази кои се донесуваат на ризикот за тератогеност по изложување на АКЕ инхибитори за време на првото тромесечје од бременоста, не беа доволни за да се донесе заклучок; сепак, не може да се исклучи можноста за благо зголемување на ризикот. Иако не постојат контролирани епидемиолошки податоци за проценка на ризикот при употреба на ангиотензин 2 рецептор блокатор (АПРА) и за оваа класа на лекови може да се очекува сличен ризик. Освен ако не се смета за неопходно продолжувањето на терапијата со ангиотензин 2 рецептор блокатор, на пациентите кои планираат бременост треба да им се промени терапијата со некој алтернативен антихипертензивен третман со потврден безбедносен профил за употреба за време на бременоста. Кога ќе се дијагностицира бременост, веднаш треба да се прекине терапијата со ангиотензин 2 рецептор блокатор и да се започне со соодветна друга терапија.

Познато е дека употребата на ангиотензин 2 рецептор блокатор за време на второто и третото тромесечје од бременоста предизвикува фетотоксичност (намалена ренална функција, олигохидрамниоза, ретардација на осификацијата на черепот) и неонатална токсичност (бубрежна слабост, хипотензија, хиперкалемија) (погледнете во точка 5.3).

Во случај на употреба на ангиотензин 2 рецептор блокатор за време на вториот триместар од бременоста, потребна е проверка на бубрежната функција со ултразвук и на черепот.

Бебињата чии мајки земале ангиотензин 2 рецептор блокатор треба внимателно да се следат заради можна хипотензија (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Доене

1.3.1	Losartan potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Бидејќи не се достапни информации за употребата на лосартан за време на доењето, не се препорачува негова употреба и потребно е да се одберат други третмани кои имаат подобро утврден безбедносен профил за време на доењето, особено при доење на новороденче или предвремено родено бебе.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Не се спроведени студии за испитување на влијанието врз способноста за возење или ракување со машини. Сепак, треба да се има во предвид дека при возење или ракување со машини може повремено да се очекува зашеметеност или замор за време на терапијата со антихипертензивни, особено на почетокот на терапијата или при зголемување на дозата.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства кои може да настанат за време на терапијата со лосартан се класифицирани во следните групи по редослед на честотата на случување:

- Многу чести: $\geq 1/10$,
- Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$,
- Помалку чести: $\geq 1/1000$ до $< 1/100$,
- Ретки: $\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$,
- Многу ретки: $< 1/10,000$,
- Непознати: не можат да се утврдат од достапните податоци.

За време на контролираните клинички испитувања кај пациенти со есенцијална хипертензија, хипертензивни пациенти со лево вентрикуларна хипертрофија, хронична срцева слабост, како и хипертензија и дијабетес мелитус тип 2 со ренално заболување, најчесто несакано дејство било зашеметеност.

Хипертензија

При контролираните клинички испитувања за есенцијална хипертензија со лосартан, беа забележани следните несакани дејства:

Нарушувања на нервниот систем

чести: зашеметеност, вртоглавица

помалку чести: поспаност, главоболка, нарушено спиење

Кардијални нарушувања

помалку чести: палпитации, ангина пекторис

Васкуларни нарушувања

помалку чести: симптоматска хипотензија (особено кај пациенти со намален интраваскуларен волумен, на пример пациенти со тешка срцева слабост или оние кои се на терапија со високи дози на диуретици), дозно-зависни ортостатски ефекти, исип

Гастроинтестинални нарушувања

помалку чести: стомачна болка, опстипација

Ошти нарушувања и состојби на местото на администрација

помалку чести: астенија, замор, едем

Хипертензивни пациенти со лево вентрикуларна хипертрофија

При контролираното клиничко испитување на хипертензивни пациенти со лево вентрикуларна хипертрофија, беа забележани следните несакани дејства:



УПОТРЕБА НА ПРОДУКТИ И
ПРОДУКТИ НА КРКА-ФАРМА
ДООЕЛ УЗООЗ-ИЗООЗ
000000

1.3.1	Losartan potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Нарушувања на нервниот систем
чести: зашеметеност

Нарушувања на увото и ушниот лавиринт
чести: вертиго

Општи нарушувања и состојби на местото на администрација
чести: астенија/замор

Хронична срцева слабост

При контролирано клиничко испитување кај пациенти со срцева инсуфициенција забележани се следните несакани дејства:

Нарушувања на нервниот систем
помалку чести: зашеметеност, главоболка
ретки: парестезија

Кардијални нарушувања
ретки: синкопа, атријална фибрилација, цереброваскуларен акцидент

Васкуларни нарушувања
помалку чести: хипотензија, вклучувајќи ортостатска хипотензија

Респираторни, торакални и медиастинални нарушувања
помалку чести: диспнеа

Гастроинтестинални нарушувања
помалку чести: дијареа, гадење, повраќање

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво
помалку чести: уртикарија, пруритус, исип

Општи нарушувања и состојби на местото на администрација
помалку чести: астенија/замор

Хипертензија и тип 2 дијабетес со бубрежно заболување

При контролираното клиничко испитување кај пациенти со тип 2 дијабетес со протеинурија (RENAAL студија, погледнете во точка 5.1), најчести несакани дејства поврзани со лекот забележани за лосартан беа следните:

Нарушувања на нервниот систем
чести: зашеметеност

Васкуларни нарушувања
чести: хипотензија

Општи нарушувања и состојби на местото на администрација
чести: астенија/замор

Испитувања
чести: хипогликемија, хиперкалемија



1.3.1	Losartan potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Следните несакани дејства беа забележани почесто кај пациентите кои земаа лосартан во споредба со плацебо групата:

Нарушувања на крвта и лимфниот систем
непознати: анемија

Кардијални нарушувања
непознати: синкопа, палпитации

Васкуларни нарушувања
непознати: ортостатска хипотензија

Гастроинтестинални нарушувања
непознати: дијареа

Мускуло-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво
непознати: болка во грбот

Ренални и уринарни нарушувања
непознати: инфекции на уринарниот тракт

Општи нарушувања и состојби на местото на администрација
непознати: симптоми слични на грип

Пост-маркетиншко искуство

При пост-маркетиншкото искуство беа забележани следните несакани дејства:

Нарушувања на крвта и лимфниот систем
непознати: анемија, тромбоцитопенија

Нарушувања на имуниот систем
ретки: хиперсензитивност: анафилактични реакции, ангиоедем вклучувајќи отекување на ларингсот и глотисот што предизвикува опструкција на дотокот на воздух и/или отекување на лицето, усните, фарингсот и/или јазикот; кај некои од овие пациенти беше утврдена појава на ангиоедем во минатото како резултат на администрација на некои други лекови, вклучувајќи АКЕ инхибитори; васкулитис, вклучувајќи Henoch-Schonlein пурпура

Нарушувања на нервниот систем
непознати: мигрена

Рестираторни, торакални и медиастинални нарушувања
непознати: кашлица

Гастроинтестинални нарушувања
непознати: дијареа

Хепато-билијарни нарушувања
ретки: хепатитис
непознати: неправилности во работењето на црниот дроб

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво:
непознати: уртикарија, пруритус, осип



06.04.2013
06.04.2013
06.04.2013

1.3.1	Losartan potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Мускуло-скелетни и нарушувања на сврзното ткиво
непознати: миалгија, артралгија

Ренални и уринарни нарушувања

Како последица на инхибицијата на ренин-ангиотензин-алдостерон системот, беа забележани промени во реналната функција вклучувајќи бубрежна слабост кај ризични групи на пациенти; овие промени во бубрежната функција може да бидат реверзибилни по прекин на терапијата (погледнете во точка 4.4)

Истражувања

За време на контролираните клинички студии, клинички значајните промени во однос на стандардните лабораториски параметри беа ретко поврзани со администрацијата на лосартан таблетите. Ретко доаѓаше до покачување на ALT и вообичаено се корегираше по престанокот на терапијата. Хиперкалемија (серумски калиум > 5,5 mmol/l) беше забележана кај 1,5% од пациентите при клиничките испитувања за хипертензија. При клиничка студија спроведена на пациенти со дијабетес тип 2 со нефропатија, кај 9,9% од пациентите третирани со лосартан се разви хиперкалемија > 5,5 mEq/l и кај 3,4% од пациентите третирани со плацебо (погледнете во точка 4.4, 'Електролитини дисбаланси').

При контролирано клиничко испитување на пациенти со кардијална инсуфициенција, беше забележана зголемена уреа во крвта, serumски креатинин и serumски калиум.

Безбедносниот профил кај педијатриски пациенти се смета дека е сличен со оној кај возрасните пациенти. Податоците за педијатриската популација се ограничени.

4.9 Предозирање

Симптоми

До сега не е познат случај на предозирање кај мажите. Најверојатни симптоми, во зависност од сериозноста на предозирањето се хипотензија, тахикардија и можна брадикардија.

Третман

Мерките за третман зависат од времето кога е земен лекот, како и од видот и тежината на симптомите. Најнапред потребно е да се овозможи стабилизација на циркулаторниот систем. По орално земање на лекот, потребна е администрација на доволна доза на активен јаглен. Потоа, се препорачува внимателно следење на виталните параметри и ако е потребно тие треба да се корегираат.

Ни лосартан, ни активниот метаболит не можат да се отстранат по пат на хемодијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Ангиотензин II Рецепторни Антагонисти, АТС код: C09CA01.

Лосартан е синтетски орален антагонист на ангиотензин II рецепторите (тип AT1). Ангиотензин II, силен вазоконстриктор, е примарниот активен хормон на ренин-ангиотензин системот и е значајна одредница на патофизиологијата на хипертензијата. Ангиотензин II се врзува за AT1 рецепторот кој е присутен во многу ткива (на пример, во мазната мускулатура на крвните садови, адреналната жлезда, бубрезите и срцето) и предизвикува неколку значајни биолошки активности, вклучувајќи вазоконстрикција и ослободување на алдостерон. Исто така, ангиотензин II стимулира пролиферација на клетките на мазната мускулатура.

1.3.1	Losartan potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Лосартан селективно го блокира AT1 рецепторот. *In vitro* и *in vivo*, лосартан и неговиот фармаколошки активен метаболит на карбоксилна киселина E-3174 ги блокира сите физиолошки релевантни дејства на ангиотензин II, без разлика на изворот или патот на неговата синтеза.

Лосартан нема агонистички ефект, ниту пак ги блокира останатите хормонски рецептори или јонски канали значајни за кардиоваскуларната регулација. Исто така, лосартан не го инхибира АКЕ (кининаза II), ензимот кој врши разградување на брадикинин. Како последица на тоа, не настанува зголемување на несаканите дејства посредувани од брадикинин.

За време на администрацијата на лосартан, отстранувањето на негативната повратна спрега на ангиотензин II врз секрецијата на ренин води до зголемена активност на ренинот во плазмата (PRA). Зголемувањето на PRA води до зголемување на ангиотензин II во плазмата. Покрај овие зголемувања, антихипертензивната активност и супресијата на концентрацијата на алдостерон во плазмата се одржуваат што укажува на ефикасна ангиотензин II рецепторна блокада. По прекин на терапијата со лосартан, вредностите на PRA и ангиотензин II опаѓаат и за 3 дена ги достигнуваат основните вредности.

И лосартан и неговиот главен активен метаболит имаат далеку поголем афинитет за AT1 рецепторот отколку за AT2 рецепторот. Активниот метаболит е 10 до 40 пати поактивен од лосартан врз основа на тежината.

Студии за хипертензија

За време на контролираните клинички студии, со еднаш дневно администрација на лосартан кај пациенти со блага до умерена есенцијална хипертензија, настанува статистички значајна редукција на систолниот и дијастолниот крвен притисок. Мерењата на крвниот притисок 24 часа по дозата во однос на 5 – 6 часа по дозата, покажаа редукција на крвниот притисок во период од 24 часа; природниот дневен ритам беше одржан. Намалувањето на крвниот притисок на крајот на дозниот интервал изнесуваше 70 – 80% од ефектот забележан 5-6 часа по дозата.

По прекин на терапијата со лосартан кај пациентите со хипертензија не настанува нагло покачување на крвниот притисок (rebound). Покрај забележителното намалување на крвниот притисок, лосартан немаше клинички значајни ефекти врз срцевата стапка.

Лосартан е еднакво ефикасен кај мажи и кај жени и кај помлади (под 65 години) и кај постари пациенти со хипертензија.

LIFE студија

LIFE студијата (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) беше рандомизирана, тројно слепа, активно контролирана студија на 9193 пациенти со хипертензија, на возраст од 55 до 80 години, со левовентрикуларна хипертрофија докажана со ЕКГ. Пациентите беа рандомизирани да добиваат лосартан 50 mg еднаш дневно или атенолол 50 mg еднаш дневно. Во случај да не можеше да се достигне целниот крвен притисок (<140/90 mmHg), прво беше додаван хидрохлортиазид (12.5 mg) и по потреба дозата на лосартан или атенолол беше зголемувана до 100 mg еднаш дневно. Доколку беше неопходно, со цел да се постигне целниот крвен притисок беа додавани и други антихипертензивни, со исклучок на АКЕ инхибитори, ангиотензин II антагонисти или бета блокатори.

Просечната должина за следење беше 4.8 години.

Примарна цел беше одредување на кардиоваскуларниот морбидитет и морталитет мерени преку редукција на комбинираната инциденца за кардиоваскуларна смрт, мозочен удар и миокардијален инфаркт. Крвниот притисок беше значително намален до слично ниво и во двете

1.3.1	Losartan potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

групи. Третманот со лосартан доведе до намалување на ризикот за 13,0% ($p = 0,021$, 95% интервал на доверливост 0,77–0,98) во споредба со атенолол кај пациентите кои ја достигнаа примарната цел. Овој резултат беше добиен главно како последица на намалувањето на инциденцата за мозочен удар. Третманот со лосартан го намали ризикот за мозочен удар за 25% во однос на атенолол ($p = 0,001$ 95% интервал на доверливост 0,63–0,89). Стапките на кардиоваскуларна смрт и миокардијален инфаркт не беа сигнификантно различни помеѓу групите.

Rasa

При LIFE студијата беше утврдено дека пациентите од црната раса третирани со лосартан имале повисок ризик за појава на кардиоваскуларен настан (на пример кардијален инфаркт, кардиоваскуларна смрт) и особено мозочен удар во споредба со пациентите од црната раса кои биле третирани со атенолол. Според тоа, резултатите кои беа забележани со лосартан во споредба со атенолол при LIFE студијата во однос на кардиоваскуларниот морбидитет/морталитет не се однесуваат за пациенти од црната раса со хипертензија и лево вентрикуларна хипертрофија.

RENAAL студија

RENAAL студијата (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) беше контролирана клиничка студија спроведена низ целиот свет кај 1513 пациенти со дијабетес тип 2 со протеинурија, со или без хипертензија. 751 пациент беа третирани со лосартан. Целта на оваа студија беше да го покаже и нефропротективното дејство на лосартан калиум, покрај неговото дејство за намалување на крвниот притисок.

Пациентите со протеинурија и серумски креатинин од 1,3–3,0 mg/dl примаа 50 mg лосартан еднаш дневно, титрирани по потреба, за да се постигне соодветен одговор на крвниот притисок или беа на плацебо врз основа на конвенционална антихипертензивна терапија со исклучок на АКЕ инхибитори и ангиотензин II антагонисти.

На истражувачите им беше укажано да го титрираат испитуваниот лек до 100 mg дневно како што е соодветно; 72% од пациентите земаа доза од 100 mg дневно во поголемиот дел од времето. Други антихипертензивни препарати (диуретици, калциум антагонисти, алфа и бета рецепторни блокатори и антихипертензивни со централно дејство) беа дозволени како дополнителна терапија во зависност од потребите кај двете групи. Пациентите беа следени во период до 4,6 години (3,4 години во просек).

Примарниот резултат од студијата беше вкупен краен резултат од удвојување на серумскиот креатинин, краен стадиум на бубрежна инсуфициенција (потреба за дијализа или трансплантација) или смрт.

Резултатите покажаа дека терапијата со лосартан (327 случаи) во споредба со плацебо (359 случаи) резултираше со 16,1% редукција на ризикот ($p = 0,022$) кај поголем број од пациентите кои ја постигнаа примарната крајна цел. намалување на ризикот за 16,1% ($p = 0,022$) во бројот на пациенти кои ја постигнаа примарната крајна цел. За следните индивидуални и комбинирани параметри на примарната крајна цел, резултатите покажаа значајно намалување на ризикот во групата третирана со лосартан: намален ризик за 25,3% за удвојување на серумскиот креатинин ($p = 0,006$); намалување на ризикот за појава на терминална фаза на бубрежна слабост за 28,6% ($p = 0,002$); намалување на ризикот за појава на терминална фаза на бубрежна инсуфициенција или смрт за 19,9% ($p = 0,009$); намалување на ризикот за удвојување на серумскиот креатинин или терминална фаза на бубрежна инсуфициенција за 21,0% ($p = 0,01$). Стапката на смртност поради било која причина не беше значајно различна помеѓу двете групи. Во оваа студија, лосартан имаше добра подносливост што е утврдено преку стапката на прекин на терапија поради несакани ефекти која беше компарабилна со плацебо.

ELITE I и ELITE II студија

1.3.1	Losartan potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

За време на ELITE студијата која траеше преку 48 недели и во која беа вклучени 722 пациенти со срцева слабост (NYHA класа II–IV), не беше забележана разлика помеѓу пациентите третирани со лосартан и оние третирани со каптоприл во однос на примарната крајна цел од долготрајната промена на бубрежната функција. Забелешката од ELITE I студијата дека, во споредба со каптоприл лосартан го намалува ризикот за mortalitet, не беше потврдена во последователната ELITE II која што е опишана подолу.

Во ELITE II студијата, дозата од 50 mg лосартан еднаш дневно (почетна доза од 12,5 mg, зголемена на 25 mg, потоа на 50 mg еднаш дневно) беше споредувана со 50 mg капторпил три пати дневно (почетна доза од 12,5 mg, зголемена на 25 mg потоа на 50 mg три пати дневно). Примарната крајна цел од оваа проспективна студија беше одредување на вкупниот mortalitet.

Во оваа студија беа следени 3152 пациенти со срцева слабост (NYHA класа II–IV) во период од скоро две години (во просек 1,5 години) со цел да се утврди дали лосартан е подобар од каптоприл во однос на намалување на вкупниот mortalitet. Примарната крајна цел не покажа статистички значајна разлика помеѓу лосартан и каптоприл во однос на намалувањето на вкупниот mortalitet.

При двете компарабилни (не плацебо-контролирани) клинички испитувања кај пациенти со срцева слабост, толерабилноста на лосартан беше подобра од онаа на каптоприл измерено врз основа на значајно пониската стапка на прекин на терапија поради несакани ефекти и значајно пониската честота за појава на кашлица.

Зголемен mortalitet беше забележан при ELITE II во малата подгрупа на пациенти (22% од сите пациенти со срцева слабост) кои земаа бета блокатори на почетокот.

Педијатриска хипертензија

Антихипертензивниот ефект на лосартан беше утврден за време на клиничка студија во која беа вклучени 177 педијатриски пациенти со хипертензија на возраст од 6 до 16 години со телесна тежина > 20 kg и стапка на гломеруларна филтрација > 30 ml/min/1,73 m². Пациентите чија тежина беше > 20 kg до < 50 kg земаа или 2,5, 25 или 50 mg лосартан дневно, а пациентите чија тежина беше > 50 kg земаа или 5, 50 или 100 mg лосартан дневно. На крајот од три недели, администрацијата на лосартан еднаш дневно го намали крвниот притисок и ефектот беше дозно зависен.

Севкупно, беше утврден одговор на дозата. Односот доза-одговор стана многу очигледен во групата со ниска доза во споредба со групата со средна доза (период I: -6,2 mmHg наспроти -11,65 mmHg), но беше помалку изразен при споредување на групата со средна доза со групата со висока доза (период I: -11,65 mmHg наспроти -12,21 mmHg). Најниските испитувани дози од 2,5 mg и 5 mg кои одговараат на просечна дневна доза од 0,07 mg/kg не овозможија постојана антихипертензивна ефикасност. Овие резултати беа потврдени за време на период II од студијата каде што пациентите продолжија на лосартан или плацебо по три недели од терапијата. Разликата во зголемувањето на крвниот притисок во споредба со плацебо беше најголема во групата со средна доза (6,70 mm Hg средна доза наспроти 5,38 mmHg висока доза).

Покачувањето на нискиот дијастолен крвен притисок беше исто кај пациентите кои беа на плацебо и оние кои што продолжија со земање на лосартан во најниската доза, повторно сугерирајќи дека најниската доза во секоја група немаше значаен антихипертензивен ефект.

Не беа проучувани долготрајните ефекти на лосартан врз растот, пубертетот и општиот развој на телото. Исто така, не е утврдена долготрајната ефикасност на антихипертензивната терапија со лосартан во детството за намалување на кардиоваскуларниот морбидитет и mortalitet.

1.3.1	Losartan potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

По орална администрација, лосартан добро се апсорбира и подлегнува на метаболизам од прв премин (first-pass), при што се формира активен метаболит на карбоксилна киселина и други неактивни метаболити. Системската биорасположливост на лосартан изнесува околу 33%. Просечни максимални концентрации на лосартан и неговите активни метаболити се постигнуваат за 1 час и за 3–4 часа, соодветно.

Дистрибуција

И лосартан и неговиот активен метаболит се $\geq 99\%$ врзани за плазма протеините, примарно за албумин. Волуменот на дистрибуција на лосартан е 34 литри.

Метаболизам

Околу 14% од интравенски или орално администрираната доза на лосартан се претвара во активен метаболит. По орална и интравенска администрација на ^{14}C -обележан лосартан калиум, плазма радиоактивноста примарно се должи на лосартан и неговиот активен метаболит. Кај околу 1% од испитуваните индивидуи, беше забележано минимално претварање на лосартан во активен метаболит.

Освен активниот метаболит, се формираат и неактивни метаболити.

Елиминација

Плазма клиренсот на лосартан и неговиот активен метаболит изнесува околу 600 ml/min и 50 ml/min, соодветно. Реналниот клиренс на лосартан и неговиот активен метаболит е околу 74 ml/min и 26 ml/min, соодветно. При орална администрација на лосартан, околу 4% од дозата се елиминира непроменета преку урината и околу 6% од дозата се елиминира преку урината во облик на активен метаболит. Фармакокинетиките на лосартан и на неговиот активен метаболит се линеарни со оралните дози на лосартан калиум до 200 mg.

По орална администрација, плазма концентрациите на лосартан и неговиот активен метаболит опаѓаат полиекспоненцијално со терминален полу-живот од околу 2 часа и 6–9 часа, соодветно. При еднаш дневно дозирање со 100 mg, ниту лосартан ниту неговиот активен метаболит не се акумулираат значајно во плазмата.

И билијарната и уринарната екскреција придонесуваат за елиминацијата на лосартан и неговите метаболити. По орална доза/интравенска администрација на ^{14}C -обележан лосартан кај мажи, околу 35%/43% од радиоактивноста е пронајдена во урината и 58%/50% во фецесот.

Карактеристики кај пациентите

Кај постарите пациенти со хипертензија, концентрациите на лосартан и на неговите активни метаболити во плазмата не се разликуваат значајно од оние пронајдени кај млади пациенти со хипертензија.

Кај пациенти со хипертензија од женски пол, нивоата на лосартан во плазмата беа до два пати повисоки во споредба со пациентите со хипертензија од машки пол, додека нивоата на активниот метаболит во плазмата не се разликуваа помеѓу мажите и жените. Кај пациентите со блага до умерена хепатална цироза предизвикана од алкохол, нивоата на лосартан и на неговиот активен метаболит во плазмата по орална администрација беа 5 и 1,7 пати соодветно повисоки во споредба со млади машки волонтери (погледнете во точките 4.2 и 4.4).

Концентрациите на лосартан во плазмата не се променети кај пациенти со креатинин клиренс над 10 ml/min. Во споредба со пациентите со нормална бубрежна функција, AUC вредноста за лосартан е околу 2 пати повисока кај пациенти на хемодијализа.

1.3.1	Losartan potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Концентрациите на активниот метаболит во плазмата не се променети кај пациенти со бубрежни заболувања или кај пациенти на хемодијализа.

Ни лосартан, ни активниот метаболит не можат да се отстранат по пат на хемодијализа.

Фармакокинетика кај педијатриски пациенти

Фармакокинетиката на лосартан беше истражувана кај 50 педијатриски пациенти со хипертензија на возраст > 1 месец до < 16 години по орална администрација на околу 0,54 до 0,77 mg/kg лосартан еднаш дневно (просечни дози).

Резултатите покажаа дека кај сите возрасни групи од лосартан се формира активен метаболит. Резултатите покажаа грубо слични фармакокинетски параметри на лосартан по орална администрација кај бебиња и мали деца, предшколски деца, школски деца и адолесценти.

Фармакокинетските параметри за метаболитот значајно се разликуваат помеѓу различните возрасни групи. Кога се споредуваат предшколски деца со адолесценти, овие разлики стануваат статистички значајни. Изложеноста кај бебиња/ мали деца беше компаративно висока.

5.3 Предклинички податоци за безбедноста

Предклиничките податоци не покажаа посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за општа фармакологија, генотоксичност и карциноген потенцијал. При студиите за токсичност при повторена доза, администрација на лосартан предизвика намалување на параметрите на црвените крвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), зголемување на уреа-N во серумот и повремено покачување на серумскиот креатинин, намалување на тежината на срцето (без хистолошка корелација) и гастроинтестинални промени (лезии на мукозната мембрана, улкуси, ерозии, хеморагии). Како што е случај и со други супстанции кои имаат директно влијание врз ренин-ангиотензин системот, беше утврдено дека лосартан предизвикува несакани ефекти врз подоцнежниот развој на фетусот што води до фетална смрт и малформации.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на екципиенси

Лориста филм-обложени таблети од 25 mg

Јадро на таблетата:

пченкарен скроб
прежелатинизиран скроб
микрокристална целулоза (E460)
колоидна безводна силика (E551)
магнезиум стеарат (E572)
целулоза во прав (E460)
лактоза монохидрат

Филм-обвивка на таблетата:

хипромелоза (E464)
талк (E553b)
пропилен гликол (E1520)
титаниум диоксид (E171)
кинолин жолта боја (E104)

Лориста филм-обложени таблети од 50 и 100 mg

SmPCPIL037751/1	06.04.2013 – Updated: 06.04.2013	Page 15 of 17
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Losartan potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Јадро на таблетата:

пченкарен скроб
прежелатинизиран скроб
микрокристална целулоза (E460)
колоидна безводна силика (E551)
магнезиум стеарат (E572)
целулоза во прав (E460)
лактоза монохидрат

Филм-обвивка на таблетата:

хипромелоза (E464)
талк (E553b)
пропилен гликол (E1520)
титаниум диоксид (E171)

6.2 Инкомпатибилности

Не е апликбилно.

6.3 Рок на употреба

Лориста филм-обложени таблети од 25 mg: 5 години.
Лориста филм-обложени таблети од 50 mg: 5 години.
Лориста филм-обложени таблети од 100 mg: 4 години.

6.4 Начин на чување

Лориста филм-обложени таблети од 25 mg и 100 mg
Нема посебни услови на чување.

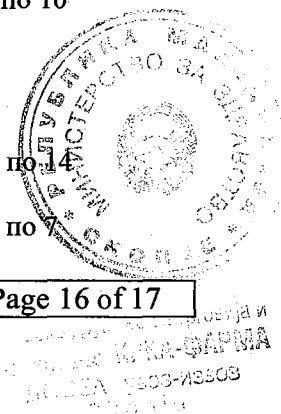
Лориста филм-обложени таблети од 50 mg
Да се чуваат на температура до 30°C за да се заштитат од влага.

6.5 Пакување

Лориста филм-обложени таблети од 25 mg
Блистер (А1 фолија, PVC/PVDC фолија): 28 филм-обложени таблети (2 блистер пакувања по 14 таблети), во кутија.

Лориста филм-обложени таблети од 50 mg
Блистер (А1 фолија, PVC/PVDC фолија): 28 филм-обложени таблети (2 блистер пакувања по 14 таблети), во кутија.
Блистер (А1 фолија, PVC/PVDC фолија): 28 филм-обложени таблети (4 блистер пакувања по 7 таблети), во кутија.
Блистер (А1 фолија, PVC/PVDC фолија): 30 филм-обложени таблети (3 блистер пакувања по 10 таблети), во кутија.

Лориста филм-обложени таблети од 100 mg
Блистер (А1 фолија, PVC/PVDC фолија): 28 филм-обложени таблети (2 блистер пакувања по 14 таблети), во кутија.
Блистер (А1 фолија, PVC/PVDC фолија): 28 филм-обложени таблети (4 блистер пакувања по 7 таблети), во кутија.



1.3.1	Losartan potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Блистер (Al фолија, PVC/PVDC фолија):30 филм-обложени таблети (3 блистер пакувања по 10 таблети), во кутија.

6.6 Упатства за употреба

Без посебни барања.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје,
Република Македонија.

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Лориста филм-обложени таблети 25 mg: блистер (2x14): 15-8680/07.

Лориста филм-обложени таблети 50 mg:

блистер (4x7): 15-7547/2-11

блистер (2x14): 15-7547/11

блистер (3x10):

Лориста филм-обложени таблети 100 mg:

блистер (2x14): 15-7548/2-11

блистер (2x14): 15-7548/11

блистер (3x10):

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

Лориста филм-обложени таблети 25 mg:

блистер (2x14): 12.07.2007/

Лориста филм-обложени таблети 50 mg:

блистер (4x7): 08.11.2001 / 24.02.2012

блистер (2x14): 28.01.2008 / 24.02.2012

блистер (3x10):

Лориста филм-обложени таблети 100 mg:

блистер (2x14): 20.02.2007 / 24.02.2012

блистер (4x7): 28.01.2008 / 24.02.2012

блистер (3x10):

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

