

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение I	
Код на продукта	20060949
Разрешение №	68094 / 11-03-2025
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лозап 50 mg филмирани таблетки
Lozap 50 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лозап 50 mg филмирани таблетки:
Всяка филмирана таблетка Лозап 50 mg съдържа 50 mg лосартан калий (*losartan potassium*).

Помощни вещества с известно действие:

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Описание на продукта:

Лозап 50 mg филмирани таблетки: бели или почти бели, овални, биконвексни филмирани таблетки с делителна черта от двете страни, с размери 11,0 x 5,5 mm. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

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 $\geq 0,5$ g/ден като част от антихипертензивно лечение.
- Лечение на хронична сърдечна недостатъчност при възрастни пациенти, когато лечение с инхибитори на ангиотензин конвертиращия езим (АСЕ инхибитори) не се счита за подходящо поради непоносимост, особено кашлица, или противопоказание. Пациенти със сърдечна недостатъчност, които са стабилизирани с АСЕ инхибитор, не трябва да преминават към лосартан. Пациентите трябва да имат левокамерна фракция на изтласкване ≤ 40 % и трябва да бъдат клинично стабилни и с установено 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 веднъж 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. хидрохлоротиазид) (вижте точка 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

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

Обичайната начална доза е 50 mg един път дневно. Дозата може да се повиши до 100 mg един път дневно според повлияването на кръвното налягане след първия месец от започването на лечението. Лосартан може да се прилага с други антихипертензивни средства (напр. диуретици, блокери на калциевите канали, алфа- или бета-блокери и средства с централно действие) както, и с инсулин, и други често използвани хипогликемични средства (напр. сулфонилурейни продукти, глитазони и гликозидазни инхибитори).

Сърдечна недостатъчност

Обичайната начална доза лосартан при пациенти със сърдечна недостатъчност е 12,5 mg един път дневно*. Дозата обичайно 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.

*Lozap 12.5 mg не е наличен. Тъй като таблетките Lozap 50 mg не са произведени, за да се разделят до части, осигуряващи доза от 12,5 mg, последната не може да се получи при разчупването на таблетка Lozap 50 mg.

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

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

Специални популации

Употреба при пациенти с понижен вътресъдов обем:

При пациенти с понижен вътресъдов обем (напр. лекувани с високи дози диуретици), трябва да се прецени начална доза от 25 mg един път дневно (вж. точка 4.4).

Употреба при пациенти с бъбречно увреждане и пациенти на хемодиализа:

Не се налага корекция на началната доза при пациенти с бъбречно увреждане и пациенти на хемодиализа.

Употреба при пациенти с чернодробно увреждане:

При пациенти с анамнеза за чернодробно увреждане трябва да се обмисли 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

От 6 месеца до 6 години

Не е установена безопасността и ефикасността на деца на възраст от 6 месеца до 6 годишна възраст. Наличните до момента данни са описани в точки 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат направени.

От 6 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 с гломерулна филтрация <30 ml/min/1,73 m², тъй като няма налични данни (вж. също точка 4.4)

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

Употреба в старческа възраст

Обмисля се начална доза от 25 mg при пациенти на възраст над 75 години, въпреки че често не се налага корекция на дозата.

Начин на приложение:

Таблетките лосартан трябва да се преглъщат с чаша вода.

Таблетките лосартан могат да се прилагат със или без храна.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1.
- 2-ри и 3-ти триместър на бременността (вж. точка 4.4 и 4.6).
- Тежко чернодробно увреждане
- Едновременната употреба на Лозап с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.5 и 5.1)

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свръхчувствителност

Ангиоедем. Пациенти с анамнеза за ангиоедем (оток на лицето, устните, гърлото и/или езика) трябва да бъдат стриктно наблюдавани (вж. точка 4.8).

Хипотония и водно-електролитни нарушения

Симптоматична хипотония, особено след първата доза и след повишаване на дозата, може да възникне при пациенти с намален обем и/или натрий при мощно диуретично лечение, ограничен прием на сол с храната, диария или повръщане. Тези състояния следва да бъдат коригирани преди прием на лосартан, или с по-ниска начална доза (вж. точка 4.2). Това се отнася и за деца от 6 до 18 годишна възраст.

Електролитни нарушения

Електролитните нарушения са чести при пациенти с бъбречно увреждане, с или без диабет, и трябва да бъдат проследявани. 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 креатининовия клирънс трябва да бъдат непрекъснато наблюдавани, особено при пациенти със сърдечна недостатъчност и креатининов клирънс 30-50 ml/min.

Едновременната употреба на калий-съхраняващи диуретици, хранителни добавки с калий и калий-съдържащи заместители на солта, с лосартан не се препоръчва (вж. точка 4.5).

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.

Едновременната употреба на Лозап с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

Чернодробно увреждане

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 обмисли по-ниска доза. Няма терапевтичен опит 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 и при деца с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

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.

Бъбречно увреждане

Има съобщения за промени в бъбречната функция в резултат на 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 лекарствени продукти, които повлияват 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.

Употреба при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане

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

Бъбречната функция трябва да се проследява 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 могат да влошат бъбречната функция.

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

Бъбречна трансплантация

Няма опит при пациенти с наскоро направена бъбречна трансплантация.



Първичен хипералдостеронизъм

Антихипертензивен ефект при пациенти с първичен хипералдостеронизъм обикновено не се установява при лекарствени продукти, действащи чрез потискане на ренин-ангиотензин системата. Поради това употребата на лосартан не се препоръчва.

Коронарно сърдечно заболяване и мозъчно-съдова болест

Както и при други антихипертензивни продукти, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична болест на сърцето и мозъчно-съдова болест може да причини инфаркт на миокарда или инсулт.

Сърдечна недостатъчност

При пациенти със сърдечна недостатъчност, с или без бъбречно увреждане, съществува риск от тежка артериална хипотония и (често остро) бъбречно увреждане, както при други лекарствени продукти повлияващи системата ренин-ангиотензин

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-блокери би следвало да се използва внимателно (вж. точка 5.1).

Стеноза на аортна и митрална клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както и при други вазодилататори, препоръчва се специално внимание при пациенти страдащи от аортна или митрална стеноза, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Бременност

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

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, лосартан и други ангиотензин-антагонисти са по-слабо ефикасни при понижаване на кръвното налягане при черната раса в сравнение с останалите раси, най-вероятно поради по-голямата честота на състояния с нисък ренин при хипертоници от черната раса.

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

Други антихипертензивни средства могат да повишат хипотензивния ефект на лосартан. Едновременната употреба с други вещества (като трициклически антидепресанти, антипсихотици, баклофен, амифостин), може да повиши риска от хипотония като тяхна нежелана реакция.

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% понижаване на плазмената концентрация на активния метаболит. Клиничното значение на този ефект не е известно. Не се установява разлика в експозицията при едновременно лечение с флувастатин (слаб инхибитор на CYP2C9).

Както при други лекарствени продукти, които блокират ангиотензин II, едновременното приложение на други лекарствени продукти, които задържат водно-електролитен баланс (например



калий-съхраняващи диуретици: амиодарон, триамтерен, спиронолактон) или могат да повишат нивата на калия (напр. хепарин), хранителни добавки с калий или калий-съдържащи заместители на солта, може да доведе до повишаване на серумния калий. Съпътстващо лечение не се препоръчва.

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

Когато ангиотензин II антагонисти се прилага едновременно с НСПВС (т.е. селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози и неселективни НСПВС), може да се редуцира антихипертензивният ефект. Едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти или диуретици и НСПВС повишава риска 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, 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). Двойната блокада трябва да бъде лимитирана до индивидуално определени случаи със стриктно проследяване на кръвното налягане, бъбречната функция и електролитите. Едновременната употреба на лосартан с алискирен е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min}$) (вж. точки 4.3)

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

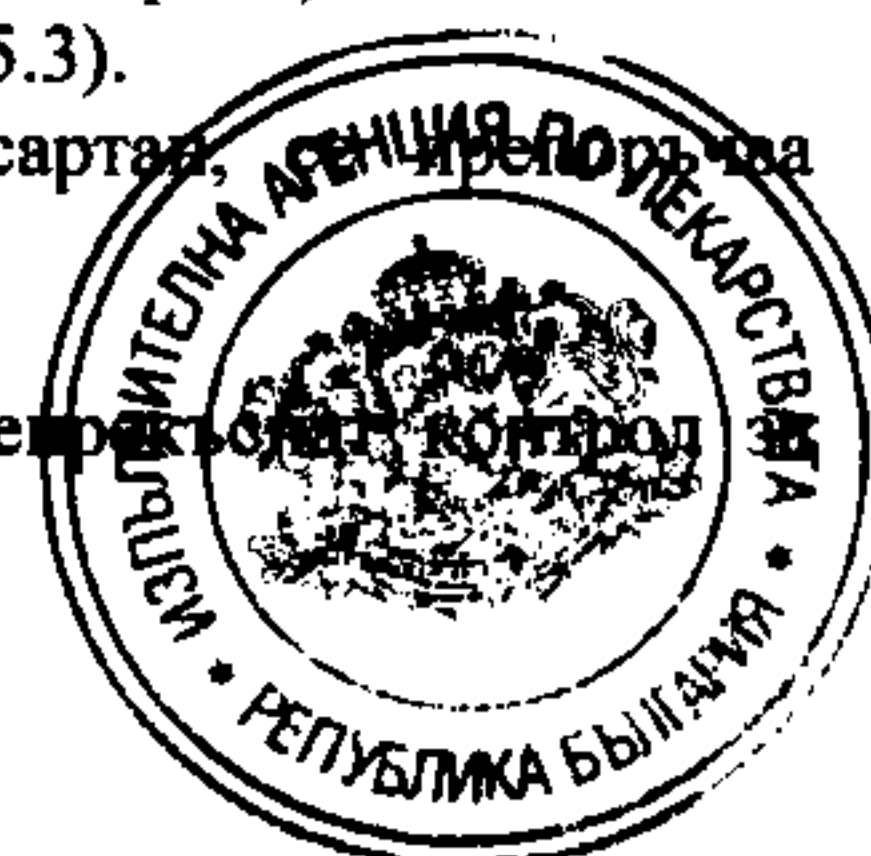
Използването на лосартан не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Използването на лосартан е противопоказано през 2-ри и 3-ти триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните доказателства за риск от тератогенност след лечение с АСЕ инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни; малко 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 лечение с AIIRA се счита за крайно необходимо, планиращи бременност пациентки трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност при бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с лосартан трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативно лечение.

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. точка 5.3).

Ако през втория триместър на бременността се проведе лечение с лосартан, трябва да се извърши ехографски контрол на бъбречната функция и черепа.

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



Кърмене

Поради липса на информация относно употребата на лосартан по време на кърмене, приложението на Лозап не се препоръчва. Предпочита се употребата на алтернативно лечение с добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено бебе.

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 машини 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 следните клинични изпитвания:

- в контролирано клинично изпитване с повече от 3 000 възрастни пациенти на възраст 18 и повече години с есенциална хипертония.
- в контролирано клинично изпитване със 177 педиатрични пациенти с хипертония на възраст 6 до 16 години.
- в контролирано клинично изпитване с повече от 9 000 пациенти с хипертония на възраст 55 до 80 години с левокамерна хипертрофия (вж. LIFE проучване, точка 5.1)
- в контролирани клинични изпитвания с повече от 7 700 възрастни пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (вж. ELITE I, ELITE II и HEAAL проучване, точка 5.1)
- в контролирано клинично изпитване с повече от 1 500 пациенти с диабет тип 2 на възраст 31 и повече години с протеинурия (вж. RENAAL проучване, точка 5.1).

Замайване е най-честата нежелана реакция в тези клинични изпитвания.

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

Таблица 1. Честота на нежеланите лекарствени реакции установени при плацебо контролирани клинични проучвания и постмаркетингов опит

Нежелана реакция	Честота на нежеланата реакция според индикацията				Друго
	Хипертония	Хипертония с левокамерна хипертрофия	Хронична сърдечна недостатъчност	Хипертония и диабет тип 2 с бъбречно заболяване	Постмаркетингов опит
Нарушения на кръвта и лимфната система					
анемия			чести		с неизвестна честота
тромбоцитопения					с неизвестна честота
Нарушения на имунната система					



Реакции на свръхчувствителност, анафилактични реакции, ангиоедем*, и васкулит**					редки
Психични нарушения					
депресия					с неизвестна честота
Нарушения на нервната система					
замайване	чести	чести	чести	чести	
сънливост	нечести				
главоболие	нечести		нечести		
нарушения на съня	нечести				
парестезия			редки		
мигрена					с неизвестна честота
дисгеузия					с неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта					
вертиго	чести	чести			
тинитус					с неизвестна честота
Сърдечни нарушения					
палпитации	нечести				
ангина пекторис	нечести				
синкоп			редки		
предсърдно мъждене			редки		
мозъчносъдов инцидент			редки		
Съдови нарушения					
(ортостатична) хипотония (доза зависима) †	нечести		чести	чести	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения					
задух			нечести		
кашлица			нечести		с неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения					
коремна болка	нечести				
запек	нечести				
диария			нечести		с неизвестна честота
гадене			нечести		
повръщане			нечести		
интестинален ангиоедем					редки
Хепато-билиарни нарушения					
панкреатит					с неизвестна честота
хепатит					редки



нарушения в чернодробните функции					с неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан					
уртикария			нечести		с неизвестна честота
сърбеж			нечести		с неизвестна честота
обрив	нечести		нечести		с неизвестна честота
фоточувствителност					с неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан					
миалгия					с неизвестна честота
атралгия					с неизвестна честота
рабдомиолиза					с неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					
Бъбречно нарушение			чести		
бъбречна недостатъчност			чести		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата					
Еректилна дисфункция / импотентност					с неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение					
астения	нечести	чести	нечести	чести	
умора	нечести	чести	нечести	чести	
оток	нечести				
неразположение					с неизвестна честота
Изследвания					
хиперкалиемия	чести		нечести [†]	чести [‡]	
повишена аланин аминотрансфераза (ALT) [§]	редки				
повишена урея в кръвта, серумния креатинин и серумния калий			чести		
хипонатриемия					с неизвестна честота
хипогликемия				чести	

*Включително оток на ларинкса, глотиса, лицето, устните, фаринкса и/или езика (предизвикващо обструкция на дихателните пътища); при някои от тези пациенти е докладван ангиоедем в миналото свързан с приема на други лекарства, включително ACE инхибитори

**Включително пурпура на Henoch-Schönlein

† Особени при пациенти с намален вътресъдов обем, например пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или на лечение с високи дози диуретици

‡ Чести при пациенти приемащи 150 mg лосартан вместо 50 mg



[‡]В клинично проучване проведено с пациенти с диабет тип 2 с нефропатия, 9,9% от пациентите лекувани с лосартан развиват хиперкалиемия >5,5 mmol/l и 3,4% от пациентите на плацебо

[§] обикновено отшумява след прекратяване

Следните допълнителни нежелани реакции се наблюдават по-често при пациенти които приемат лосартан в сравнение с плацебо (с неизвестна честота): болка в гърба, инфекции на пикочо-отделителната система и грипоподобни симптоми.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

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

Педиатрична популация

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

4.9 Предозиране

Симптоми на интоксикация

Налични са ограничени данни с предозиране при хора. Най-честа проява на предозиране е хипотония и тахикардия. Брадикардия може да настъпи при парасимпатикова (вагусова) стимулация.

Лечение на интоксикацията

Ако симптоматична хипотония настъпи, поддържащо лечение трябва да се започне.

Мерките зависят от времето до приемане на лекарствения продукт и вида и тежестта на симптомите. Необходимо е стабилизиране на сърдечно-съдовата система. Показано е 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.

Лосартан и активния метаболит не се излъчват при хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ангиотензин-II антагонисти, самостоятелно.

АТС код: C09CA01

Механизъм на действие:

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 AT1 рецептора. *In vitro* и *in vivo* лосартан и неговият фармакологично активен карбоксилкиселинен метаболит E-3174 блокират всички физиологично значими действия на ангиотензин II, независимо от източника или пътя на неговата синтеза.

Лосартан няма агонистичен ефект, нито пък блокира други хормонални рецептори или йонни канали, важни за сърдечно-съдовата регулация. Освен това лосартан не потиска ACE (киназа II) ензимът, който разгражда брадикинина. Следователно няма усиление на нежеланите брадикинин-индуцирани 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 заддържат, 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 AT1-рецептора, отколкото към AT2-рецептора. Активният метаболит е 10 до 40 пъти по-активен от лосартан при тегловно уравновесено съотношение.

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 клиничнозначими 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 Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension [LIFE] е рандомизирано, тройно-сляпо, активно контролирано проучване с 9 193 хипертензивни пациенти на възраст от 55 до 80 години с документирана с ЕКГ левокамерна хипертрофия. Пациентите са рандомизирани за прием ежедневно на лосартан 50 mg или един път дневно на ателолол 50 mg. Ако не се постигне целевата стойност на кръвното налягане ($< 140/90$ mmHg), се добавя първо хидрохлоротиазид (12,5 mg) и, ако е необходимо, дозата на лосартан или ателолол се увеличава до 100 mg един път дневно. Други антихипертензивни средства, с изключение на ACE-инхибитори, ангиотензин II антагонисти или бета-блокери, се добавят при необходимост за достигане на целевите стойности на кръвното налягане.

Средната продължителност на проследяването е 4,8 години.

Комбинирана първичната крайна точка включва сърдечносъдовата заболяемост и смъртност, включващи 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 ателолол при пациенти, достигащи първичната комбинирана крайна точка. Това допринася основно за намаление на честотата на инсултите. Лечението с лосартан намалява риска от инсулт с 25 % в сравнение с ателолол ($p = 0,001$ 95 % интервал на доверителност 0,63-0,89). Честота на сърдечносъдова смърт и инфаркт на миокарда не се различават значително в двете 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. сърдечно-съдов инцидент (напр. сърдечен инфаркт, сърдечносъдова смърт) и особено инсулт, отколкото пациентите от черната раса, лекувани с ателолол. Поради това резултатите, наблюдавани при лосартан в сравнение с ателолол в проучването LIFE по отношение на сърдечносъдовата заболяемост/смъртност, не са приложими за пациенти от черната раса с хипертония и левокамерна хипертрофия.

Проучване RENAAL

Проучването Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan (RENAAL) е контролирано клинично проучване, проведено в целия свят с 1 513 пациенти с диабет тип 2 с протеинурия, със или без хипертония. С лосартан са лекувани 751



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 ACE-инхибитори и ангиотензин II антагонисти. Изследователите получават инструкции да титрират дозата 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 от 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 ($p = 0.022$) при пациенти, достигащи комбинирана първична крайна точка. По отношение на 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 смърт по всяка причина не показва значителни разлики между двете провеждали лечение групи. При това проучване лосартан се понася добре, което се вижда от честотата на преустановяване на лечението поради нежелани реакции, която е сравнима с групата на плацебо.

Проучване HEAAL

The Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan (HEAAL) проучване е контролирано клинично проучване проведено в света с 3834 пациента на възраст от 18 до 98 години със сърдечна недостатъчност (NYHA клас II-IV), които са с непоносимост към ACE инхибитор. Пациентите са рандомизирани, като приемат 50 mg лосартан веднъж дневно или 150 mg лосартан към конвенционалната терапия (без ACE инхибитори).

Пациентите са проследени за повече от 4 години (средно 4,7 години). Комбинирана първична крайна точка на клиничното проучване включва всички случаи на смърт или хоспитализация по повод сърдечна недостатъчност

Резултатите показват, че лечението с 150 mg лосартан (828 случая) в сравнение с 50 mg лосартан (889 случая) води до редуция на риска с 10,1 % ($p=0,027$ 95% интервал на доверителност 0,82-0,99) в броя на пациентите достигнали до комбинираната крайна точка.

Това се дължи предимно на намалените хоспитализации по повод сърдечна недостатъчност. Лечение с 150 mg лосартан редуцира риска от хоспитализация по повод сърдечна недостатъчност с 13,5 % в сравнение с 50 mg лосартан ($p=0,025$ 95% интервал на доверителност 0,76-0,98). Честотата на смърт по всяка причина не е сигнификантно различна в двете групи. Бъбречно увреждане, хипотония и хиперкалиемия са по-чести в групата с 150 mg в сравнение с групата с 50 mg, но тези нежелани събития не водят до съществено повече прекъсвания на лечението в групата с 150 mg.

Проучвания ELITE I и ELITE II

В 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 по-голямо по долу.



При проучване 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 смърт по всяка причина не показва съществуване на статистически значима разлика между лосартан.

И при двете проучвания, при които контролирането при пациенти със сърдечна недостатъчност е 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.

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 losartan 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 триседмичен 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 -12,21 mmHg), но отслабва, когато се сравнява средна доза с най-високата доза (период I: -6,2 mmHg срещу -12,21 mmHg). Най-ниските проучени дози – 2,5 mg и 5 mg, съответстващи на средна и висока доза



0,07 mg/ kg – като че ли нямат траен антихипертензивен ефект. 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 заболяемост и смъртност също не са били предмет на оценка.

При хипертензивни (N=60) и нормотензивни (N=246) деца с протеинурия, ефектът на лосартан върху протеинурията е оценен в 12 седмично плацебо- и активно- контролирано (амлодипин) клинично проучване. Протеинурия е дефинирана като съотношение протеин / креатинин ≥ 0.3 . Хипертензивните пациенти (на възраст от 6 до 18 години) са рандомизирани на лосартан (n=30) или амлодипин (n=30). Нормотензивните пациенти (на възраст от 1 до 18 години) са рандомизирани на лосартан (n=122) или плацебо (n=124). Лосартан е в дози от 0,7 mg/kg до 1,4 mg/kg (до максимална доза от 100 mg на ден). Амлодипин е в дози от 0,05 mg/kg до 0,2 mg/kg (до максимална доза от 5 mg на ден).

След 12 седмично лечение, при пациентите получаващи лосартан се установява статистически значимо намаление на протеинурията в сравнение с изходните стойности с 36 % в сравнение с 1 % повишаване в групата на плацебо/амлодипин ($p \leq 0.001$). При хипертониците на лосартан намаление на протеинурията в сравнение с изходните стойности е с 41,5 % (95% CI -29,9; -51,1) срещу +2,4% (95% CI -22,2; 14,1) в групата на амлодипин. Понижаването и в систоличното и в диастоличното кръвно налягане е било по-голямо в групата с лосартан (-5,5/-3,8 mmHg) срещу групата с амлодипин (-0,1/+0,8 mmHg). При нормотензивни деца е наблюдаван леко понижаване на кръвното налягане в групата с лосартан (-3,7/-3,4 mmHg) сравнено с плацебо. Не е отбелязано значима взаимовръзка между понижаването на протеинурията и понижаването на кръвното налягане, обаче е възможно понижаването на кръвното налягане да е причина, от части, за понижаването на протеинурията в групата лекувана с лосартан.

Продължителен ефект от лосартан при деца с протеинурия е проследен до 3 години в открита удължена фаза за оценка на безопасността на същото проучване, в която всички пациенти завършващи 12 седмичното базово проучване са били поканени да участват. Общо 268 пациенти включени в откритата удължена фаза са били повторно рандомизирани на лосартан (N=134) или еналаприл (N=134) и 109 пациенти са имали ≥ 3 години проследяване (предварително определена крайна точка > 100 пациента завършващи 3 години период на проследяване през удължения период). Дозовите диапазони на лосартан и еналаприл, давани по преценка на изследователя, са били 0,30 до 4,42 mg/kg/ден и 0,02 to 1,13 mg/kg/ден, респективно. Максималните дневни дози от 50 mg за телесно тегло <50 kg и 100 mg >50 kg не са били превишавани за повечето пациенти по време на удължената фаза на проучването.

В обобщение, резултатите от удължаването за проследяване на безопасността показват че лосартан е бил понасян добре и е довел до трайни понижения на протеинурия без значителна промяна в гломерулната филтрация (GFR) за период от 3 години. За 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/1,73m²). За хипертензивни пациенти (n=49), лосартан е имал числено по-голям ефект върху протеинурията (-44,5% (95%CI -64,8; -12,4) срещу -39,5% (95%CI -62,5; -16,5)) и GFR (18,9 (95%CI 5,2; 32,5) vs -13,4 (95%CI -27,3; 0,6)) ml/min/1,73m².



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение лосартан се абсорбира добре и при първото обменно преминаване формира активен карбоксилнокиселинен 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 ^{14}C лосартан калий циркулиращата плазмена активност основно се дължи на лосартан и неговия активен метаболит. Минимално превръщане на лосартан в неговия активен метаболит е било наблюдавано при около 1 % от участващите в проучване индивиди.

Освен активния метаболит се формират и неактивни метаболити.

Елиминиране

Плазменният клирънс на лосартан и неговия активен метаболит е съответно около 600 mL/min и 50 mL/min. Бъбречният клирънс на лосартан и неговия активен метаболит е съответно около 74 mL/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 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 като жлъчната, така и уринната екскреция. След перорална доза/венозно приложение на белязан с ^{14}C лосартан при хора около 35 %/43 % от радиоактивността се открива в урината, а 58 %/50 % – във фекалиите.

Характеристики при различни пациенти

При пациенти в напреднала възраст плазмените концентрации на лосартан и 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 никакви разлики.

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

Плазмените концентрации на 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 активния 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 активния



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 никакъв специфичен риск за хора на базата на конвенционални проучвания за общ фармакологичен, генотоксичен и карциногенен потенциал.

При проучвания за токсичност при многократно дозиране прилагането на 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

Сърцевина на таблетката:

Микрокристална целулоза,
Манитол,
Кросповидон,
Силициев диоксид, колоиден безводен,
Талк,
Магнезиев стеарат,

Обвивка:

Бял Сепифилм 752 (хипромелоза, микрокристална целулоза, макрогол стеарат 2 000, титанов диоксид),
Макрогол 6 000.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина

6.5. Данни за опаковката

1. Блистер Al/Al фолио, информация за пациента, картонена кутия.
 2. Блистер от PVC/PVDC/Al фолио, информация за пациента, картонена кутия.
- Количество в опаковка: 30, 60 или 90 филмирани таблетки



6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.
U kabelovny 130,
Dolní Měcholupy
102 37, Prague 10
Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20060449

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

Дата на първо разрешаване: 17.08.2006 г.
Дата на последно подновяване: 07.03.2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

20.12.2024 г.

