

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Avelosartan[®], 50 mg, film tablete

INN: losartan

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži: 50 mg losartan-kalijuma.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 150mg, laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete.

Ujednačene, okrugle, bikonveksne film tablete bele boje sa podeonom linijom na jednoj strani. Tableta se može podeliti na jednake delove.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Terapija esencijalne hipertenzije kod odraslih, dece i adolescenata uzrasta 6 – 18 godina.
- Terapija bubrežne bolesti kod odraslih pacijenata sa hipertenzijom i dijabetes melitusom tip 2 i proteinurijom $\geq 0,5$ g/dan, kao deo antihipertenzivne terapije (*videti odeljke 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1*).
- Terapija hronične srčane insuficijencije kod odraslih pacijenata kada primena inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE) nije pogodna zbog nemogućnosti primene usled pojave kašlja ili prisutne kontraindikacije. Pacijente sa srčanom insuficijencijom koji su stabilizovani ACE inhibitorom ne treba prebacivati na losartan. Pacijenti treba da imaju ejekcionu frakciju leve komore $\leq 40\%$ i treba da su klinički stabilni i na uspostavljenom terapijskom režimu za hroničnu srčanu insuficijenciju.
- Smanjenje rizika od moždanog udara kod odraslih hipertenzivnih pacijenata sa hipertrofijom leve komore potvrđenom na EKG-u (*videti odeljak 5.1 – LIFE studija, rasa*).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje:

Hipertenzija

Uobičajena početna doza i doza održavanja je 50 mg jednom dnevno za većinu pacijenata. Maksimalni antihipertenzivni efekat se postiže 3 – 6 nedelja od početka terapije. Neki pacijenti mogu imati dodatnu korist povećanjem dnevne doze na 100 mg jednom dnevno (ujutru).

Avelosartan se može primenjivati i sa drugim antihipertenzivnim lekovima, posebno diureticima (npr. hidrohlortiazid) (*videti odeljke 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1*).

Hipertenzivni pacijenti sa dijabetesom tip 2 i proteinurijom $\geq 0,5$ g/dan

Uobičajena početna doza je 50 mg jednom dnevno. Doza se može povećati na 100 mg jednom dnevno, zavisno od vrednosti krvnog pritiska posle mesec dana od početka terapije. Avelosartan se može primenjivati sa drugim antihipertenzivnim lekovima (npr. diuretici, antagonisti kalcijuma, alfa ili beta blokatori, kao i antihipertenzivi sa centralnim dejstvom) (videti odeljke 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1) kao i sa insulinom i drugim često primenjivanim hipoglikemijskim lekovima (npr. preparati sulfonilureje, glitazoni i inhibitori glukozidaze).

Srčana insuficijencija

Uobičajena početna doza kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom je 12,5* mg jednom dnevno. Generalno, preporučuje se titriranje doze u nedeljnim intervalima (npr. 12,5 mg dnevno, 25 mg dnevno, 50 mg dnevno ili 100 mg dnevno, do maksimalno 150 mg jednom dnevno) zavisno od podnošljivosti samog pacijenta.

Smanjenje rizika od moždanog udara kod hipertenzivnih pacijenata sa hipertrofijom leve komore potvrđenom na EKG-u

Uobičajena početna doza je 50 mg jednom dnevno. Može se dodati mala doza hidrohloriazida i/ili povećati doza leka Avelosartan na 100 mg jednom dnevno, zavisno od postignutog odgovora u smanjenju krvnog pritiska.

Posebne populacije

Pacijenti sa smanjenim intravaskularnim volumenom

Kod pacijenata sa smanjenim intravaskularnim volumenom (npr. onih na terapiji visokim dozama diuretika) treba razmotriti početnu dozu od 25 mg jednom dnevno (videti odeljak 4.4).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega i i pacijenti na hemodijalizi

Nije neophodno prilagođavanje početne doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega i onih na hemodijalizi.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Treba razmotriti nižu dozu kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre u anamnezi. Ne postoje podaci o terapiji kod pacijenata sa teško oštećenom funkcijom jetre. Zbog toga je lek kontraindikovano kod ovih pacijenata (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Uzrast 6 meseci – manje od 6 godina

Efikasnost i bezbednost primene kod dece uzrasta 6 meseci do manje od 6 godina nije ustanovljena. Trenutno postojeći podaci su opisani u odeljcima 5.1 i 5.2 ali se ne mogu dati preporuke o doziranju.

Uzrast 6 godina – 18 godina

Za pacijente koji mogu da progutaju lek, preporučena doza je 25 mg jednom dnevno kod pacijenata čija je telesna masa veća od 20 kg a manja od 50 kg. (U posebnim slučajevima doza može biti povećana na maksimalno 50 mg jednom dnevno). Dozu treba prilagoditi zavisno od terapijskog odgovora.

Kod pacijenata sa telesnom masom većom od 50 kg, uobičajena doza je 50 mg jednom dnevno. U posebnim slučajevima doza se može prilagoditi do najviše 100 mg jednom dnevno. Doze veće od 1,4 mg/kg (ili veće od 100 mg) dnevno nisu ispitivane kod dece.

Losartan se ne preporučuje kod dece mlađe od 6 godina, jer postoje samo ograničeni podaci o primeni u ovoj grupi pacijenata.

Ne preporučuje se primena leka kod dece kod koje su vrednosti brzine glomerularne filtracije < 30 mL/min/1,73 m², jer ne postoje podaci za ovu populaciju (videti odeljak 4.4).

Takođe se ne preporučuje primena kod dece sa oštećenom funkcijom jetre (videti takođe odeljak 4.4).

Starije osobe

Iako treba razmotriti početnu dozu od 25 mg kod pacijenata starijih od 75 godina, prilagođavanje doze obično nije neophodno za starije osobe.

Način primene:

Oralna upotreba.

Tabletu treba progutati sa dovoljno vode. Lek se može primeniti pre ili posle jela.

* *Napomena: Primena losartana u dozi od 12,5 mg nije moguća sa doznim oblikom leka Avelosartan od 50 mg, jer ne postoji mogućnost deljenja tablete na četiri dela. Koristiti dostupne lekove odgovarajuće jačine.*

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na losartan ili bilo koju pomoćnu supstancu leka (*videti odeljke 4.4 i 6.1*)
- Trudnoća – 2. i 3. trimestar (*videti odeljke 4.4 i 4.6*)
- Teško oštećenje funkcije jetre
- Istovremena primena sa lekovima koji sadrže aliskiren je kontraindikovana kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega (glomerularna filtracija < 60 mL/min/1,73 m²)(*videti odeljke 4.5 i 5.1*)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Preosetljivost

Pacijente koji u anamnezi imaju pojavu angioedema (otok lica, usana, grla i/ili jezika) treba pažljivo pratiti (*videti odeljak 4.8*).

Hipotenzija i disbalans elektrolita/tečnosti

Simptomatska hipotenzija, posebno posle prve doze i posle povećanja doze, se može javiti kod pacijenata sa gubitkom tečnosti i/ili natrijuma kao posledicom intenzivne diuretske terapije, smanjenog unosa soli putem hrane, dijarejom ili povraćanjem. Ova stanja treba da budu korigovana pre primene leka ili treba primeniti nižu početnu dozu (*videti odeljak 4.2*). Ovo se takođe odnosi i na decu uzrasta 6 – 18 godina.

Disbalans elektrolita

Poremećaj elektrolitnog balansa je čest kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, sa ili bez dijabetesa. U kliničkoj studiji sprovedenoj kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 i nefropatijom, incidenca hiperkalemije je bila veća u grupi na losartanu u odnosu na placebo grupu (*videti odeljak 4.8*). Zbog toga, koncentraciju kalijuma u plazmi kao i vrednost klirensa kreatinina treba pažljivo pratiti, posebno kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i vrednostima klirensa kreatinina između 30 – 50 mL/min.

Istovremena primena losartana i diuretika koji štede kalijum, suplemenata kalijuma i zamena za so koje sadrže kalijum se ne preporučuje (*videti odeljak 4.5*).

Oštećenje funkcije jetre

U skladu sa farmakokinetičkim podacima koji pokazuju značajno povećanje koncentracije losartana u plazmi pacijenata sa cirozom jetre, kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre u anamnezi treba razmotriti primenu niže doze leka. Nema terapijskog iskustva sa losartanom kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre. Zbog toga se losartan ne sme primenjivati kod pacijenata sa teško oštećenom funkcijom jetre (*videti odeljke 4.2, 4.3 i 5.2*).

Losartan se ne preporučuje kod dece sa oštećenom funkcijom jetre (*videti odeljak 4.2*).

Oštećenje funkcije bubrega

Kao posledica inhibicije sistema renin-angiotenzin-aldosteron, prijavljene su promene renalne funkcije uključujući renalnu insuficijenciju (posebno kod pacijenata čija bubrežna funkcija zavisi od renin-angiotenzin-aldosteron sistema kao što su oni sa teškom srčanom insuficijencijom ili postojećom renalnom disfunkcijom). Kao i u slučaju drugih lekova koji utiču na renin-angiotenzin-aldosteron sistem, povećanja ureje u krvi i kreatinina u serumu su zabeleženi kod pacijenata sa bilateralnom stenozom renalne arterije ili stenozom bubrežne arterije u jedinom bubregu; ove promene bubrežne funkcije mogu biti reverzibilne po prekidu terapije. Avelosartan treba pažljivo primenjivati kod pacijenata sa bilateralnom stenozom renalne arterije ili unilateralnom stenozom jedinog bubrega.

Primena kod dece sa oštećenom funkcijom bubrega

Lek Avelosartan se ne preporučuje kod dece kod koje je vrednost glomerularne filtracije $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ jer ne postoje relevantni podaci (*videti odeljak 4.2*).

Renalna funkcija se mora pažljivo pratiti u toku terapije losartanom jer može doći do njenog pogoršanja. Ovo se posebno odnosi u slučaju kada se losartan primenjuje u stanjima koja mogu da dovedu do pogoršanja bubrežne funkcije, kao što su povišena telesna temperatura i dehidracija.

Istovremena primena losartana i ACE inhibitora može oslabiti bubrežnu funkciju. Zbog toga se istovremena primena ne preporučuje (*videti odeljak 4.5*).

Transplantacija bubrega

Nema podataka o pacijentima sa skorašnjom transplantacijom bubrega.

Primarni hiperaldosteronizam

Generalno, pacijenti sa primarnim hiperaldosteronizmom ne reaguju na antihipertenzivne lekove koji deluju preko inhibicije sistema renin-angiotenzin. Zbog toga se primena losartana ne preporučuje.

Koronarna bolest srca i cerebrovaskularno oboljenje

Kao i pri primeni drugih antihipertenzivnih lekova, preveliko sniženje krvnog pritiska kod pacijenata sa ishemičnim kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim oboljenjem može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Srčana insuficijencija

Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, sa ili bez oštećenja funkcije bubrega, postoji (kao i sa drugim lekovima koji deluju preko renin-angiotenzin sistema) rizik od teške arterijske hipotenzije i (često akutnog) oštećenja funkcije bubrega.

Ne postoji dovoljno terapijskog iskustva sa losartanom kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i istovremeno teškim oštećenjem funkcije bubrega, kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom (NYHA klasa IV), kao i sa pacijentima sa srčanom insuficijencijom i simptomatskom srčanom aritmijom koja životno ugrožava pacijenta. Prema tome, losartan treba da se primenjuje oprezno u ovoj grupi pacijenata. Kombinaciju losartana i beta-blokatora treba primenjivati sa oprezom (*videti odeljak 5.1*).

Stenoza aortne i mitralne valvule, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i u slučaju drugih vazodilatatora, posebne mere opreza su neophodne kod pacijenata koji imaju aortnu ili mitralnu stenozu ili opstruktivnu hipertrofičnu kardiomiopatiju.

Pomoćne supstance

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Trudnoća

Za vreme trudnoće ne započinjati terapiju losartanom. Pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima dobro utvrđen bezbednosni profil tokom primene u trudnoći, osim ako se nastavak terapije losartanom smatra neophodnim. Kada se utvrdi trudnoća, terapiju losartanom treba prekinuti odmah i započeti alternativnu terapiju (*videti odeljke 4.3 i 4.6*).

Ostala upozorenja i mere opreza

Kao što je zapaženo i u slučaju ACE inhibitora, losartan i drugi antagonisti angiotenzina II su manje efikasni u sniženju krvnog pritiska kod osoba crne rase u odnosu na ostale, verovatno zbog toga što je veća prevalenca stanja sa niskim nivoom renina u hipertenzivnoj populaciji crne rase u odnosu na ostale.

Dvojna blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, antagonista angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od nastanka hipotenzije, hiperkalemije i pogoršanja bubrežne funkcije (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju). Dvojna blokada RAAS putem istovremene primene ACE inhibitora, antagonista angiotenzin II receptora ili aliskirena se prema tome ne preporučuje (*videti odeljke 4.5 i 5.1*).

Ukoliko se terapija dvojnog blokadom RAAS ipak smatra apsolutno neophodnom, nju treba sprovesti samo pod nadzorom specijaliste i čestim praćenjem bubrežne funkcije, elektrolita i vrednosti krvnog pritiska. ACE inhibitore i antagoniste angiotenzin II receptora ne treba primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Drugi antihipertenzivni lekovi mogu da pojačaju hipotenzivno dejstvo losartana. Istovremena primena sa drugim lekovima koje mogu da dovedu do hipotenzije kao neželjene reakcije (kao na primer triciklični antidepresivi, antipsihotici, baklofen i amifostin) mogu da povećaju rizik od nastanka hipotenzije.

Losartan se uglavnom metaboliše preko citohroma P450 (CYP) 2C9 u aktivni metabolit karboksilne kiseline. Tokom kliničkog ispitivanja je utvrđeno da flukonazol (inhibitor CYP2C9) smanjuje raspoloživost aktivnog metabolita za oko 50%. Takođe je utvrđeno da je istovremena primena losartana i rifampicina (induktor metaboličkih enzima) dovela do smanjenja koncentracije aktivnog metabolita u plazmi za 40%. Klinički značaj ove pojave nije poznat. Nije nađena razlika u raspoloživosti tokom istovremene primene sa fluvastatinom (slab inhibitor CYP2C9).

Kao i kod drugih lekova koji blokiraju angiotenzin II ili njegovo dejstvo angiotenzina II, istovremena primena lekova koji dovode do zadržavanja i samim tim povećanja koncentracije kalijuma u serumu (npr. diuretici koji štede kalijum – amilorid, triamteren, spironolakton) ili mogu da povećaju koncentraciju kalijuma (npr. heparin), preparata za nadoknadu kalijuma ili zamena za so koje sadrže kalijum, može da poveća serumsku koncentraciju kalijuma. Istovremena primena se zbog toga ne preporučuje.

Reverzibilna povećanja koncentracije litijuma u serumu i toksičnost su prijavljeni kod istovremene primene litijuma i ACE inhibitora. Veoma retko su zabeleženi slučajevi i sa antagonistima receptora angiotenzina II. Neophodan je oprez prilikom istovremene primene litijuma i losartana. Ukoliko je ova kombinacija neophodna, preporučuje se praćenje koncentracije litijuma u serumu tokom istovremene primene.

Kada se antagonisti angiotenzina II primenjuju istovremeno sa NSAIL (npr. selektivni COX-2 inhibitori, acetilsalicilna kiselina u antiinflamatornim dozama i neselektivni NSAIL), može doći do smanjenja antihipertenzivnog dejstva. Istovremena primena antagonista angiotenzina II ili diuretika sa NSAIL može dovesti do povećanja rizika od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući moguću akutnu bubrežnu insuficijenciju i povećanja koncentracije kalijuma u serumu, posebno kod pacijenata sa prethodnom renalnom disfunkcijom. Ovu kombinaciju treba primenjivati oprezno, posebno kod starijih osoba. Pacijente treba adekvatno hidrirati i treba obratiti pažnju na praćenje bubrežne funkcije na početku istovremene terapije i kasnije periodično.

Podaci iz kliničkih studija su pokazali da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema kombinovanom primenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena udružena sa povećanom učestalošću neželjenih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i oštećenjem renalne funkcije (uključujući akutnu renalnu insuficijenciju) u poređenju sa primenom jednog leka koji blokira renin-angiotenzin-aldosteron sistem (*videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1*).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primena losartana se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće (*videti odeljak 4.4*).

Primena losartana je kontraindikovana tokom 2. i 3. trimestra trudnoće (*videti odeljke 4.3 i 4.4*).

Epidemiološki podaci o riziku od teratogenog dejstva, primenom ACE inhibitora u toku prvog trimestra trudnoće nisu bili ubedljivi; međutim, povećanje rizika se ne može isključiti. S obzirom na to da nema kontrolisanih epidemioloških podataka u vezi rizika pri primeni antagonista receptora angiotenzina II u trudnoći, sličan rizik može postojati i za ovu grupu lekova. Osim ukoliko se terapija antagonistima receptora angiotenzina II smatra neophodnom, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima dobro utvrđen bezbednosni profil pri primeni u toku trudnoće. Kada se utvrdi trudnoća, terapiju losartanom treba odmah obustaviti i ukoliko je moguće, započeti sa alternativnom terapijom.

Utvrđeno je da izloženost antagonistima receptora angiotenzina II tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće indukuje humanu fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, retardacija osifikacije lobanje) i neonatalna toksičnost (bubrežna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija) (*videti takođe odeljak 5.3*). Ukoliko je izloženost losartanu bila prisutna u drugom trimestru trudnoće, preporučuje se kontrolni ultrazvučni pregled bubrega i lobanje.

Novorođenčad čije su majke uzimale losartan treba da budu pod strogim nadzorom zbog moguće hipotenzije (*videti takođe odeljke 4.3 i 4.4*).

Dojenje

Zbog toga što nema podataka u vezi primene losartana u periodu dojenja, ne preporučuje se njegova primena već primena alternativnog leka, sa bolje utvrđenim bezbednosnim profilom u periodu dojenja, posebno u slučaju novorođenčeta ili prevremeno rođenog deteta.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju losartana na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Međutim, u ovim slučajevima treba imati u vidu da se vrtoglavica ili pospanost mogu povremeno javiti tokom primene antihipertenzivne terapije, posebno u početku terapije ili pri povećanju doze.

4.8. Neželjena dejstva

Losartan je procenjivan u sledećim kontrolisanim kliničkim studijama:

- u studiji na > 3000 odraslih pacijenata, starosti 18 i više godina, koji su imali esencijalnu hipertenziju
- u studiji na 177 hipertenzivnih pedijatrijskih pacijenata uzrasta 6 do 16 godina
- u studiji na > 9000 hipertenzivnih pacijenata starosti 55 do 80 godina sa hipertrofijom leve komore (videti LIFE studiju, odeljak 5.1)
- u studijama na > 7700 odraslih pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom (videti ELITE I, ELITE II i HEAAL studiju, odeljak 5.1)
- u studiji na > 1500 pacijenata sa dijabetesom tip 2 i proteinurijom, starosti 31 godinu i više (videti RENAAL studiju, odeljak 5.1).

U ovim kliničkim studijama, najčešći neželjeni događaj je bila vrtoglavica.

Neželjene reakcije su u nastavku navedene prema sledećim kategorijama učestalosti: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$) i veoma retka ($< 1/10000$), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 1. Učestalost neželjenih reakcija tokom placebo-kontrolisanih kliničkih studija i post-marketinškog praćenja

Neželjena reakcija	Učestalost neželjenih reakcija prema indikaciji				Ostalo
	Hipertenzija	Hipertenzivni pacijenti sa hipertrofijom leve komore	Hronična srčana insuficijencija	Hipertenzija i dijabetes tip 2 sa bubrežnom bolešću	
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>					
Anemija			Često		Nepoznata učestalost
Trombocitopenija					Nepoznata učestalost
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>					
Reakcije preosetljivosti, anafilaktičke reakcije, angioedem* i vaskulitis**					Retko
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>					
Depresija					Nepoznata učestalost
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>					
Vrtoglavica	Često	Često	Često	Često	
Somnolencija	Povremeno				

Glavobolja	Povremeno		Povremeno		
Poremećaji sna	Povremeno				
Parestezije			Retko		
Migrena					Nepoznata učestalost
Disgeuzija					Nepoznata učestalost
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>					
Vertigo	Često	Često			
Tinitus					Nepoznata učestalost
<i>Kardiološki poremećaji</i>					
Palpitacije	Povremeno				
Angina pectoris	Povremeno				
Sinkopa			Retko		
Atrijalna fibrilacija			Retko		
Cerebrovaskularni događaj			Retko		
<i>Vaskularni poremećaji</i>					
(Ortostatska) hipotenzija (uključujući doznno-zavisne ortostatske efekte)l	Povremeno		Često	Često	
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>					
Dispneja			Povremeno		
Kašalj			Povremeno		Nepoznata učestalost
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>					
Abdominalni bol	Povremeno				
Opstipacija	Povremeno				
Dijareja			Povremeno		Nepoznata učestalost
Mučnina			Povremeno		
Povraćanje			Povremeno		
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>					
Pankreatitis					Nepoznata učestalost
Hepatitis					Retko
Poremećaj funkcije jetre					Nepoznata učestalost
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>					
Urtikarija			Povremeno		Nepoznata učestalost
Pruritus			Povremeno		Nepoznata učestalost
Osip	Povremeno		Povremeno		Nepoznata učestalost
Fotosenzitivnost					Nepoznata učestalost
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>					
Mialgija					Nepoznata učestalost
Artralgija					Nepoznata

					učestalost
Rabdomioliza					Nepoznata učestalost
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>					
Oštećenje funkcije bubrega			Često		
Bubrežna insuficijencija			Često		
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>					
Erektilna disfunkcija/impotencija					Nepoznata učestalost
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>					
Astenija	Povremeno	Često	Povremeno	Često	
Umor	Povremeno	Često	Povremeno	Često	
Edem	Povremeno				
Slabost					Nepoznata učestalost
<i>Ispitivanja</i>					
Hiperkalemija	Često		Povremeno [†]	Često [‡]	
Povećana vrednost ALT [§]	Retko				
Povećani: urea u krvi, kreatinin u serumu, kalijum u serumu			Često		
Hiponatremija					Nepoznata učestalost
Hipoglikemija				Često	

* Uključujući otok larinksa, glotisa, lica, usana, ždrela, i/ili jezika (koji izaziva opstrukciju disajnih puteva); kod nekih od ovih pacijenata angioedem je prijavljen u prošlosti u vezi primene drugih lekova, uključujući ACE inhibitore.

**Uključujući *Henoch-Schönlein* purpuru.

‖ Posebno kod pacijenata sa gubitkom intravaskularne tečnosti, npr. pacijenti sa teškom srčanom insuficijencijom ili na terapiji visokim dozama diuretika.

† Često kod pacijenata koji su dobili 150 mg losartana umesto 50 mg.

‡ U kliničkoj studiji sprovedenoj kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 i nefropatijom, kod 9,9% pacijenata na terapiji losartanom je došlo do razvoja hiperkalemiju > 5,5 mmol/L i kod 3,4% pacijenata na placebo.

§ Obično se vraća na normalne vrednosti po prestanku terapije.

Sledeće neželjene reakcije su se javljale češće kod pacijenata koji su dobijali losartan u odnosu na one koji su dobijali placebo (nepoznata učestalost): bol u leđima, infekcije urinarnog trakta i simptomi slični gripu.

Bubrežni i urinarni poremećaji:

Kao posledica inhibicije renin-angiotenzin-aldosteron sistema, promene u bubrežnoj funkciji, uključujući bubrežnu insuficijenciju su prijavljene kod pacijenata sa rizikom; ove promene bubrežne funkcije mogu biti reverzibilne po prestanku terapije (*videti odeljak 4.4*).

Pedijatrijska populacija

Profil neželjenih reakcija kod pedijatrijskih pacijenata je izgleda sličan onome kod odraslih pacijenata. Podaci iz pedijatrijske populacije su ograničeni.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja

Ograničen je broj podataka o predoziranju losartanom. Najverovatnije manifestacije predoziranja bile bi hipotenzija i tahikardija. Bradikardija se takođe može javiti usled parasimpatičke (vagusne) stimulacije.

Terapija predoziranja

Ukoliko dođe do razvoja simptomatske hipotenzije, neophodno je preduzeti odgovarajuće suportivne mere lečenja.

Ove mera zavise od vremena kada je lek uzet kao i vrste i težine simptoma. Prednost treba dati stabilizaciji kardiovaskularnog sistema. Posle oralne ingestije, indikovana je primena dovoljne doze aktivnog uglja. Zatim, treba sprovoditi pažljiv nadzor vitalnih parametara. Ako je potrebno, vitalne parametre treba korigovati.

Losartan i njegov aktivni metabolit ne mogu se ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antagonisti receptora angiotenzina II, monokomponentni

ATC šifra: C09CA01

Losartan je sintetski oralni antagonist receptora angiotenzina II (tip AT₁). Angiotenzin II, snažan vazokonstriktor, primarni je aktivni hormon renin-angiotenzin sistema i važan činilac u patofiziologiji hipertenzije. Angiotenzin II se vezuje za AT₁ receptore koji se nalaze u mnogim tkivima (npr. vaskularni glatki mišići, nadbubrežna žlezda, bubrezi i srce) i izaziva nekoliko važnih bioloških dejstava, uključujući vazokonstrikciju i oslobađanje aldosterona. Angiotenzin II takođe stimuliše proliferaciju glatkih mišićnih ćelija.

Losartan selektivno blokira AT₁ receptore. *In vitro* i *in vivo* losartan i njegov farmakološki aktivan karboksilni metabolit E-3174 blokira sva fiziološki relevantna dejstva angiotenzina II, nezavisno od porekla ili puta njegove sinteze.

Losartan nema agonistički efekat niti blokira druge hormonske receptore ili jonske kanale važne u regulaciji kardiovaskularne funkcije. Nadalje, losartan ne inhibira ACE (kininaza II), enzim koji razgrađuje bradikinin. Posledično, nema potenciranja neželjenih efekata posredovanih bradikininom.

U toku primene losartana, otklanjanje mehanizma negativne povratne sprege angiotenzina II na sekreciju renina dovodi do povećanja aktivnosti renina u plazmi (PRA). Povećanje PRA dovodi do povećanja angiotenzina II u plazmi. Uprkos ovim povećanjima, antihipertenzivna aktivnost i supresija koncentracije aldosterona u plazmi se održava, pokazujući efikasnu blokadu receptora za angiotenzin II. Po prekidu primene losartana, vrednosti PRA i angiotenzina II se snižavaju u toku tri dana do početnih vrednosti.

I losartan i njegov glavni aktivni metabolit imaju mnogo veći afinitet za AT₁ receptore nego za AT₂ receptore. Aktivni metabolit je 10 do 40 puta aktivniji od losartana u istom masenom odnosu.

Studije hipertenzije

U kontrolisanim kliničkim studijama, primena losartana jednom dnevno kod pacijenata sa blagom do umerenom esencijalnom hipertenzijom je dovela do statistički značajnog smanjenja vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska. Merenja vrednosti krvnog pritiska 24 sata posle uzimanja leka u odnosu na vrednosti 5-6 sati posle uzimanja, pokazala su smanjenje krvnog pritiska tokom 24 sata; prirodni diurnalni ritam je pri tom zadržan. Sniženje krvnog pritiska na kraju doznog intervala je iznosilo 70-80% u odnosu na vrednosti 5-6 sati po uzimanju leka.

Prekid terapije losartanom kod hipertenzivnih pacijenata nije imao kao rezultat nagli skok krvnog pritiska (rebound efekat). Uprkos značajnom smanjenju krvnog pritiska, losartan nije imao klinički značajan efekat na srčanu frekvenciju.

Losartan je jednako efektivan kod osoba muškog i ženskog pola kao i kod osoba mlađih od 65 godina i starijih hipertenzivnih pacijenata.

LIFE studija

LIFE studija (engl. *Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension*, LIFE) je bila randomizovana, trostruko-slepa studija sa aktivnom kontrolom, u kojoj je učestvovalo 9193 hipertenzivnih pacijenata starosti 55 do 80 godina sa hipertrofijom leve komore dokumentovanom na EKG-u. Pacijenti su bili randomizovani na grupu koja je dobijala 50 mg losartana jednom dnevno ili 50 mg atenolola jednom dnevno. Ukoliko ciljne vrednosti (< 140/90 mmHg) nisu postignute, prvo je dodavan hidrohlorotiazid (12,5 mg) i ukoliko je bilo potrebno, doza losartana i atenolola je zatim povećavana do 100 mg na dan. Drugi antihipertenzivi, sa izuzetkom ACE inhibitora, antagonista angiotenzina II ili beta blokatora su dodavani ukoliko je to bilo neophodno kako bi se postigle ciljne vrednosti krvnog pritiska.

Prosečno trajanje praćenja pacijenata je bilo 4,8 godina.

Primarni parametar praćenja (engl. *primary endpoint*) je bio kombinacija kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta mereno kroz smanjenje kombinovane incidence kardiovaskularne smrti, moždanog udara i infarkta miokarda. Krvni pritisak je bio značajno smanjen do sličnih vrednosti u obe grupe. Terapija losartanom je imala kao rezultat smanjenje rizika od 13,0% ($p=0,021$, 95% interval pouzdanosti 0,77-0,98) u odnosu na terapiju atenololom za pacijente kod kojih je uočen primarni kombinovani parametar praćenja. Ovo je postignuto uglavnom zahvaljujući smanjenju incidence moždanog udara. Terapija losartanom je smanjila rizik od od moždanog udara za 25% u odnosu na atenolol ($p=0,001$ 95% interval pouzdanosti 0,63-0,89). Stope kardiovaskularne smrti i infarkta miokarda nisu se značajno razlikovale između terapijskih grupa.

Rasa

U LIFE studiji, pacijenti crne rase koji su primali losartan, imali su veći rizik od primarnog kombinovanog parametra praćenja, tj. kardiovaskularnog događaja (npr. infarkt miokarda, kardiovaskularna smrt) i posebno moždanog udara, u odnosu na pacijente crne rase koji su primali atenolol. Zbog toga se rezultati dobijeni u grupi na losartanu u poređenju sa atenololom u LIFE studiji u pogledu kardiovaskularnog morbiditeta/mortaliteta ne odnose na pacijente crne rase sa hipertenzijom i hipertrofijom leve komore.

RENAAL studija

Smanjenje primarnih parametra praćenja kod insulin nezavisnog dijabetes melitusa (NIDDM) sa antagonistom receptora angiotenzina II losartanom (RENAAL studija) je bila kontrolisana klinička studija sprovedena u svetu kod 1513 pacijenata sa dijabetesom tip 2 i proteinurijom, sa ili bez hipertenzije. Losartan je primao 751 pacijent. Cilj studije je bio da se, pored koristi od sniženja krvnog pritiska, pokaže nefroprotektivni efekat losartan-kalijuma.

Pacijenti sa proteinurijom i vrednostima kreatinina u serumu od 1,3 – 3,0 mg/dL su bili randomizovani da dobijaju losartan 50 mg jednom dnevno, po potrebi sa titiranjem doze kako bi se postigao adekvatan odgovor krvnog pritiska, ili placebo, pored konvencionalne antihipertenzivne terapije koja je isključivala ACE inhibitore i antagoniste angiotenzina II.

Istraživači su dobili instrukcije da titiraju ispitivani lek do 100 mg na dan po potrebi; 72% pacijenata je uzimalo 100 mg dnevno veći deo vremena. Drugi antihipertenzivni lekovi (diuretici, antagonisti kalcijuma, alfa i beta blokatori i antihipertenzivi sa centralnim dejstvom) bili su dozvoljeni kao dodatna terapija, po potrebi, u obe grupe. Pacijenti su bili praćeni i do 4,6 godina (3,4 godine u proseku).

Primarni parametar praćenja u studiji je bio kombinovan i sastojao se od dvostrukog povećanja kreatinina u serumu, renalne insuficijencije u terminalnom stadijumu (potreba za dijalizom ili transplantacijom) ili smrti.

Rezultati su pokazali da je terapija losartanom (327 događaja) u poređenju sa placebom (359 događaja) dovela do smanjenja rizika od 16,1% ($p=0,022$) u broju pacijenata kod kojih je došlo do primarnog kombinovanog parametra praćenja. Za sledeće individualne i kombinovane komponente primarnog parametra praćenja, rezultati su pokazali značajno smanjenje rizika u grupi koja je primala losartan: 25,3% smanjenje rizika za dvostruko povećanje kreatinina u serumu ($p=0,006$); 28,6% smanjenje rizika za renalnu insuficijenciju u terminalnom stadijumu ($p=0,002$); 19,9% smanjenje rizika za bubrežnu insuficijenciju u terminalnom stadijumu ili smrt ($p=0,009$); 21,0% smanjenje rizika za dvostruko povećanje kreatinina u serumu ili renalnu insuficijenciju u terminalnom stadijumu ($p=0,01$).

Ukupan mortalitet od svih uzroka se nije značajno razlikovao među ispitivanim terapijskim grupama. U ovoj studiji losartan se generalno dobro podnosio, što je pokazano brojem ispitanika koji su morali da prekinu terapiju zbog neželjenih reakcija u odnosu na placebo grupu.

HEAAL studija

HEAAL studija (engl. *The Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan*, HEAAL) je bila kontrolisana klinička studija sprovedena u svetu u kojoj je učestvovalo 3834 pacijenta starosti 18 – 98 godina sa srčanom insuficijencijom (NYHA klasa II-IV), koji nisu podnosili terapiju ACE inhibitorima. Pacijenti su bili randomizovani da primaju losartan 50 mg jednom dnevno ili losartan 150 mg, pored konvencionalne terapije, isključujući ACE inhibitore.

Pacijenti su bili praćeni duže od 4 godine (medijana 4,7 godina). Primarni parametar praćenja studije je bio kombinovan od svih uzroka smrti ili hospitalizacije zbog srčane insuficijencije.

Rezultati su pokazali da je terapija sa 150 mg losartana (828 događaja) u poređenju sa 50 mg losartana (889 događaja) dovela do smanjenja rizika od 10,1% ($p=0,027$ 95% interval pouzdanosti 0,82-0,99) u broju pacijenata koji su dostigli kombinovani primarni parametar praćenja. Ovo je uglavnom zahvaljujući smanjenju incidence hospitalizacije zbog srčane insuficijencije. Terapija losartanom sa 150 mg je dovela do smanjenja rizika od hospitalizacije zbog srčane insuficijencije za 13,5% u odnosu na terapiju sa 50 mg losartana ($p=0,025$ 95% interval pouzdanosti 0,76-0,98). Broj ukupnih smrti od svih uzroka nije bio značajno različit između dve terapijske grupe. Oštećenje bubrega, hipotenzija i hiperkalemija su bile češće u grupi koja je uzimala 150 mg u odnosu na grupu koja je dobijala 50 mg, ali ovi neželjeni događaji nisu doveli do značajnog povećanja broja prekida terapije u grupi koja je dobijala 150 mg losartana.

ELITE I i ELITE II studije

U ELITE studiji koja je trajala preko 48 nedelja i u kojoj je učestvovalo 722 pacijenta sa srčanom insuficijencijom (NYHA klase II-IV), nije zapažena razlika između pacijenata na losartanu i onih na kaptoprilu, u pogledu primarnog parametra praćenja - hroničnih promena bubrežne funkcije. Observacije iz studije ELITE I, da je losartan u odnosu na kaptopril redukovao rizik mortaliteta, nije potvrđena u narednoj ELITE II studiji.

U ELITE II studiji losartan u dozi od 50 mg jednom dnevno (početna doza 12,5 mg, zatim 25 mg i najzad 50 mg jednom dnevno) je upoređivan sa kaptoprilom 50 mg tri puta na dan (početna doza 12,5 mg, zatim 25 mg i najzad 50 mg tri puta na dan). Primarni parametar praćenja ove prospektivne studije je bio ukupni mortalitet od svih uzroka.

U ovoj studiji, 3152 pacijenta sa srčanom insuficijencijom (NYHA klasa II-IV) su praćeni skoro dve godine (medijana 1,5 godina) kako bi se utvrdilo da li je losartan efikasniji od kaptoprila u smanjenju ukupnog mortaliteta od svih uzroka. Primarni parametar praćenja nije pokazao bilo kakvu statistički značajnu razliku između losartana i kaptoprila u smanjenju ukupnog mortaliteta od svih uzroka.

U obe komparativne (ne placebo kontrolisane) kliničke studije kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, podnošljivost losartana je bila bolja u odnosu na kaptopril, procenjivano na osnovu značajno manjeg broja prekida terapije zbog neželjenih reakcija i značajno manje frekvencije kašlja.

Povećan mortalitet je primećen u ELITE II studiji, u maloj podgrupi ispitanika (22% svih pacijenata sa srčanom insuficijencijom), koji su uzimali beta blokatore na početku ispitivanja.

Dvojna blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)

U dve velike randomizovane, kontrolisane studije ONTARGET (engl. *Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) ispitivana je primena kombinacije ACE inhibitora i antagonistu receptora angiotenzina II.

ONTARGET je bila studija sprovedena kod pacijenata sa kardiovaskularnim ili cerebrovaskularnim oboljenjem u anamnezi ili dijabetes melitusom tip 2 i dokazom o oštećenju ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bila studija kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i dijabetesnom nefropatijom.

Ove studije nisu pokazale značajan koristan efekat na renalni i/ili kardiovaskularni ishod i mortalitet, dok je registrovan povećan rizik od nastanka hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u odnosu na monoterapiju. Imajući u vidu slične farmakodinamske osobine, ovi rezultati su takođe relevantni i za druge ACE inhibitore i antagoniste receptora angiotenzina II.

ACE inhibitore i antagoniste receptora angiotenzin II prema tome, ne treba primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *ALiskiren Trial In Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bila studija dizajnirana da testira korist od dodavanja aliskirena standardnoj terapiji koja se sastoji u primeni ACE inhibitora ili antagoniste receptora angiotenzina II kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i hroničnim oboljenjem bubrega, kardiovaskularnim oboljenjem ili oba. Studija je prekinuta ranije zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. Smrt od kardiovaskularnih uzroka i moždani udar su bili numerički frekventniji u grupi na aliskirenu nego u placebo grupi a neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i renalna disfunkcija) su bili češće prijavljeni u grupi na aliskirenu u odnosu na placebo grupu.

Pedijatrijska populacija

Hipertenzija kod dece

Antihipertenzivni efekat losartana je utvrđen u kliničkoj studiji koja je uključila 177 hipertenzivnih pedijatrijskih pacijenata uzrasta 6 do 16 godina sa telesnom masom > 20 kg i brzinom glomerularne filtracije > 30 mL/min/1,73 m². Pacijenti koji su imali > 20 kg a < 50 kg su primali 2,5; 25 ili 50 mg losartana dnevno a pacijenti koji su imali > 50 kg su primali 5, 50 ili 100 mg losartana dnevno. Na kraju perioda od tri nedelje, losartan primenjen jednom dnevno je snizio krvni pritisak na dozno-zavisan način.

U celini, postojao je dozno-zavisni terapijski odgovor. Odnos doze i terapijskog odgovora je postao vrlo očigledan u grupi koja je primala malu dozu u odnosu na grupu na srednjim dozama (period I: -6,2 mmHg vs -11,65 mmHg), ali ne i kada su poređene grupa sa srednjim dozama u odnosu na grupu sa visokim dozama (period I: -11,65 mmHg vs -12,21 mmHg). Najmanje ispitivane doze od 2,5 mg i 5 mg, koje su odgovarale prosečnoj dnevnoj dozi od 0,07 mg/kg, izgleda nisu pokazale konzistentnu antihipertenzivnu efikasnost.

Ovi rezultati su potvrđeni tokom perioda II studije kada su pacijenti randomizovani da nastave losartan ili placebo, posle tri nedelje terapije. Razlika u povećanju krvnog pritiska u odnosu na placebo je bila najveća u grupi na srednjoj dozi (6,70 mmHg srednja doza vs 5,38 mmHg visoka doza). Povećanje najniže vrednosti ("trough") dijastolnog pritiska je bilo isto kod pacijenata koji su bili na placebo i kod onih koji su i dalje bili na losartanu u najmanjoj dozi u svakoj grupi, ponovo sugerišući da najmanja doza u svakoj grupi nije imala značajan antihipertenzivni efekat.

Dugotrajni efekti losartana na rast, pubertet i opšti razvoj nisu ispitivani. Dugotrajna efikasnost antihipertenzivne terapije losartanom u detinjstvu koja bi smanjila kardiovaskularni morbiditet i mortalitet takođe nije utvrđena.

Kod hipertenzivne (N=60) i normotenzivne (N=246) dece sa proteinurijom, efekat losartana na proteinuriju je procenjivan u 12-nedeljnoj kontrolisanoj studiji, sa placebo grupom i aktivnom kontrolom (amlodipin). Proteinurija je definisana kao odnos urinarni protein/kreatinin $\geq 0,3$. Hipertenzivni pacijenti (uzrasta 6 do 18 godina) su bili randomizovani da dobijaju ili losartan (n=30) ili amlodipin (n=30). Normotenzivni pacijenti (uzrasta od 1 do 18 godina) su bili randomizovani da dobiju ili losartan (n=122) ili placebo (n=124). Losartan je primenjen u dozi od 0,7 mg/kg do 1,4 mg/kg (do maksimalne doze od 100 mg na dan). Amlodipin je davan u dozi od 0,05 mg/kg do 0,2 mg/kg (do maksimalne doze od 5 mg na dan).

U celini, posle 12 nedelja terapije, pacijenti koji su dobijali losartan su imali statistički značajno smanjenje proteinurije u odnosu na početne vrednosti za 36% odnosno povećanje od 1% u placebo/amlodipin grupi (p $\leq 0,001$). Hipertenzivni pacijenti koji su bili na losartanu su imali smanjenje proteinurije u odnosu na početne vrednosti od -41,5% (95% CI -29,9;-51,1) vs +2,4% (95% CI -22,2; 14,1) u grupi na amlodipinu. Sniženje vrednosti i sistolnog i dijastolnog pritiska je bilo veće u grupi na losartanu (-5,5/-3,8 mmHg) u odnosu na grupu na amlodipinu (-0,1/+0,8 mmHg). Kod normotenzivne dece malo sniženje krvnog pritiska je zabeleženo u grupi na losartanu (-3,7/-3,4 mmHg) u odnosu na placebo. Nije zabeležena značajna

korelacija između smanjenja proteinurije i vrednosti krvnog pritiska, međutim moguće je da je smanjenje krvnog pritiska bilo odgovorno, bar delimično, za smanjenje proteinurije u grupi na losartanu.

Dugoročni efekti losartana kod dece sa proteinurijom ispitivani su u periodu do 3 godine u otvorenoj fazi produžetka iste ove studije u kojoj je ispitivana bezbednost leka, a u koju su pozvani da učestvuju svi pacijenti koji su završili 12 nedelja osnovne studije. U ovu otvorenu fazu produžetka studije uključeno je ukupno 268 pacijenata i oni su ponovo randomizovani da primaju losartan (N=134) ili enalapril (N=134), a 109 pacijenata su imali ≥ 3 godine perioda praćenja (prethodno utvrđena tačka prekida od ≥ 100 pacijenata koji su završili 3 godine perioda praćenja u periodu produžetka). Rasponi doza losartana i enalapрила su utvrđeni na osnovu procene istraživača, a kretali su se od 0,30 do 4,42 mg/kg/dan za losartan, odnosno od 0,02 do 1,13 mg/kg/dan za enalapril. Maksimalne dnevne doze od 50 mg za pacijente sa telesnom masom < 50 kg, i od 100 mg za pacijente sa telesnom masom > 50 kg, nisu prekoračene kod većine pacijenata tokom faze produžetka ove studije.

U zaključku, rezultati ovog produžetka studije za utvrđivanje bezbednosti leka pokazuju da se, tokom tri godine terapije, losartan dobro podnosi i da je doveo do održivog smanjenja proteinurije, bez promene u brzini glomerularne filtracije. Kod pacijenata sa normalnim krvnim pritiskom (n=205), u poređenju sa losartanom, enalapril je ispoljio, numerički gledano, veći efekat na proteinuriju: (-33,0% (95% CI -47,2; -15,0) vs (-16,6% (95% CI -34,9; 6,8) i na brzinu glomerularne filtracije (9,4 (95% CI 0,4; 18,4) vs -4,0 (95% CI -13,1; 5,0) mL/min/1,73 m²). Kod hipertenzivnih pacijenata (n=49), losartan je ispoljio, numerički gledano, veći efekat na proteinuriju: (-44,5% (95% CI -64,8; -12,4) vs (-39,5% (95% CI -62,5; -2,2) i na brzinu glomerularne filtracije (18,9 (95% CI 5,2; 32,5) vs -13,4 (95% CI -27,3; 0,6) mL/min/1,73 m²).

Otvorena klinička studija sa titracijom doze je sprovedena kod dece uzrasta 6 meseci do 6 godina sa hipertenzijom u cilju ispitivanja bezbednosti i efikasnosti primene losartana. Ukupno 101 pacijent je randomizovan u jednu od tri grupe sa različitim početnim dozama losartana: mala doza 0,1 mg/kg/dan (N=33), srednja doza 0,3 mg/kg/dan (N=34) ili velika doza 0,7 mg/kg/dan (N=34). Od ukupnog broja pacijenata, bilo je 27 odojčadi, što je definisano kao uzrast od 6 meseci do 23 meseca. Ispitivani lek je titriran na sledeći dozni nivo u nedeljama 3, 6 i 9 za pacijente kod kojih nisu postignute ciljane vrednosti krvnog pritiska i koji nisu dobijali maksimalnu dozu losartana (1,4 mg/kg/dan, bez prekoračenja doze 100 mg/dan).

Od 99 pacijenata na terapiji ispitivanim lekom, njih 90 (90,9%) je nastavilo studiju praćenja sa posetama lekaru na svaka 3 meseca. Prosečno trajanje terapije je bilo 264 dana.

U zaključku, prosečno sniženje vrednosti krvnog pritiska u odnosu na početne vrednosti je bilo slično u svim terapijskim grupama (promena vrednosti sistolnog pritiska posle 3 nedelje u odnosu na početne vrednosti je bila -7,3; -7,6 i -6,7 mmHg u grupama sa malom, srednjom i velikom dozom, tim redosledom; promena vrednosti dijastolnog krvnog pritiska posle 3 nedelje u odnosu na početne vrednosti je bila -8,2; -5,1 i -6,7 mmHg u grupama sa malom, srednjom i velikom dozom, tim redosledom); međutim, nije bilo statistički značajnog dozno zavisnog terapijskog odgovora u pogledu vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska. Losartan primenjen u dozi od 1,4 mg/kg je generalno dobro podnošen, kod dece sa hipertenzijom uzrasta 6 meseci do 6 godina posle 12 nedelja terapije. Ukupan bezbednosni profil leka je bio sličan u svim terapijskim grupama.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Posle oralne primene, losartan se dobro resorbuje i podleže metabolizmu prvog prolaza, stvarajući aktivni metabolit karboksilne kiseline i druge neaktivne metabolite. Sistemska bioraspoloživost tableta losartana je približno 33%. Srednje maksimalne koncentracije losartana i njegovog aktivnog metabolita se postižu za 1 sat odnosno 3-4 sata, tim redosledom.

Distribucija

I losartan i njegov aktivni metabolit se u visokom procentu vezuju za proteine plazme ($\geq 99\%$) i to primarno za albumin. Volumen distribucije losartana je 34 litra.

Biotransformacija

Oko 14% intravenski ili oralno primenjene doze losartana se konvertuje u njegov aktivni metabolit. Po oralnoj i intravenskoj primeni radioaktivno obeleženog (¹⁴C) losartan-kalijuma, radioaktivnost zabeležena u

cirkulišu u plazmi je primarno pripisana losartanu i njegovom aktivnom metabolitu. Minimalna konverzija losartana u njegov aktivni metabolit je zabeležen u oko 1% ispitanika.

Pored aktivnog, dolazi i do formiranja neaktivnih metabolita.

Eliminacija

Klirens losartana u plazmi i njegovog aktivnog metabolita je oko 600 mL/min odnosno 50 mL/min, tim redosledom. Renalni klirens losartana i njegovog aktivnog metabolita je oko 74 mL/min i 26 mL/min, tim redosledom. Kada se losartan primenjuje oralno, oko 4% unete doze se izlučuje nepromenjeno urinom a oko 6% kao aktivni metabolit, takođe urinom. Farmakokinetika losartana i njegovog aktivnog metabolita su linearne kada se primenjuju doze losartan-kalijuma do 200 mg.

Posle oralne primene, koncentracije losartana i njegovog aktivnog metabolita u plazmi opadaju polieksponecijalno, sa terminalnim poluvremenom eliminacije od oko 2 sata, odnosno 6-9 sati. Tokom primene doze od 100 mg, jednom dnevno, losartan i njegov aktivni metabolit se ne akumuliraju značajno u plazmi.

I bilijarna i urinarna ekskrecija doprinose eliminaciji losartana i njegovih metabolita. Posle oralne/intravenske primene ¹⁴C obeleženog losartana kod osobe muškog pola, oko 35%/43% radioaktivnosti je zabeleženo u urinu i 58%/50% u fecesu.

Karakteristike kod pacijenata

Kod starijih hipertenzivnih pacijenata koncentracije losartana i njegovog aktivnog metabolita se ne razlikuju suštinski od onih zabeleženih kod mladih hipertenzivnih pacijenata.

Kod žena sa hipertenzijom koncentracije losartana u plazmi su bile i do dva puta veće nego kod hipertenzivnih muškaraca, dok se koncentracije u plazmi aktivnog metabolita nisu razlikovale između ispitanika muškog i ženskog pola.

Kod pacijenata sa blagom do umerenom, alkoholom izazvanom cirozom jetre, koncentracije u plazmi losartana i njegovog aktivnog metabolita, posle oralne primene bile su 5 i 1,7 puta veći nego kod mladih dobrovoljaca muškog pola (*videti odeljke 4.2 i 4.4*).

Koncentracije losartana u plazmi nisu bile promenjene kod pacijenata sa klirensom kreatinina iznad 10 mL/min. U odnosu na pacijente sa normalnom bubrežnom funkcijom, vrednost PIK za losartan je oko 2 puta veća kod pacijenata na hemodijalizi.

Koncentracije aktivnog metabolita u plazmi nisu promenjene kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili kod pacijenata na hemodijalizi.

Losartan i njegov aktivni metabolit se ne mogu ukloniti hemodijalizom.

Farmakokinetika kod pedijatrijskih pacijenata

Farmakokinetika losartana je ispitivana kod 50 hipertenzivnih pedijatrijskih pacijenata uzrasta >1 mesec a <16 godina posle oralne primene, jednom na dan, doze od približno 0,54 – 0,77 mg/kg losartana (prosečne doze).

Rezultati su pokazali da se aktivni metabolit formira iz losartana u svim starosnim grupama. Rezultati su pokazali približno slične farmakokinetičke parametre losartana posle oralne primene kod odojčadi, male dece, dece predškolskog uzrasta, školskog uzrasta i adolescenata. Farmakokinetički parametri metabolita su se razlikovali u većoj meri između starosnih grupa. Kada se uporede rezultati dece predškolskog uzrasta sa rezultatima adolescenata, ove razlike postaju statistički značajne. Izloženost kod odojčadi/male dece je bila uporedivo visoka.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Preklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu rezultata konvencionalnih ispitivanja opšte farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. U ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze, primena losartana je dovela do smanjenja parametara vezanih za crvene krvne ćelije (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), povećanje vrednosti azota iz uree u serumu i povremena povećanja serumskog kreatinina, smanjenje mase srca (bez histoloških promena) i gastrointestinalnih promena (lezije mukozne membrane, ulceracije, erozije, hemoragije). Kao i druge supstance koje direktno utiču na renin-angiotenzin sistem, i za losartan je pokazano da indukuje neželjene reakcije na kasni fetalni razvoj, dovodeći do fetalne smrti i malformacija.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance:

Jezgro film tablete:

Celuloza, mikrokristalna
Laktoza, monohidrat
Skrob, preželatinizirani
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Magnezijum-stearat

Omotač film tablete:

Hipromeloza
Makrogol 6000
Talk
Titan-dioksid

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati van vidokruga i domašaja dece!
Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister Al-PVC/PVDC .
Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Nema posebnih zahteva.
Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

Nosilac dozvole: AVE PHARMACEUTICAL D.O.O BEOGRAD Ustanička 17, Beograd

Proizvođač: AVE PHARMACEUTICAL D.O.O., Ustanička 17, Beograd, Srbija; mesto proizvodnje: AVE PHARMACEUTICAL D.O.O., Tehnološki Park, Beogradski put bb, Vršac, Srbija

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

51-01- 03795-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 25.01.2013.

Datum poslednje obnove dozvole:15 08.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2018.