

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Lorista[®], 50 mg, film tablete

INN: losartan

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 50 mg losartan-kalijuma.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Jedna film tableta sadrži 54,7 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Okrugle, bikonveksne film tablete, bele boje sa fasetiranim ivicama i podeonom linijom na jednoj strani.

Podeona linija nije namenjena za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Terapija esencijalne hipertenzije kod odraslih, dece i adolescenata uzrasta 6-18 godina.
- Terapija bolesti bubrega kod odraslih pacijenata sa hipertenzijom i dijabetes melitusom tip 2 sa 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 inhibitori) nije odgovarajuća zbog inkompatibilnosti, a *posebno zbog pojave kašlja* ili prisutne kontraindikacije. Pacijenti sa srčanom insuficijencijom čije je stanje stabilizovano ACE inhibitorima ne treba da prelaze na terapiju losartanom. Pacijenti treba da imaju vrednost ejeckione frakcije leve komore $\leq 40\%$ i da su klinički stabilni i na uspostavljenom terapijskom režimu za hroničnu srčanu insuficijenciju.
- Smanjenje rizika za nastanak moždanog udara kod odraslih pacijenata sa hipertenzijom i sa elektrokardiografski potvrđenom hipertrofijom leve komore (videti odeljak 5.1. *Studija LIFE, Uticaj rasne pripadnosti*).

Napomena: Lek Lorista 50 mg film tableta nije pogodan za uvođenje u terapiju hronične srčane insuficijencije, usled nemogućnosti postizanja doze losartana kojom se započinje terapija u pomenutoj indikaciji (videti odeljak 4.2).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje:

Hipertenzija

Uobičajena početna doza i doza održavanja za većinu pacijenata je 50 mg jednom dnevno.

Maksimalno antihipertenzivno dejstvo se postiže 3 - 6 nedelja nakon započinjanja terapije. Neki pacijenti mogu imati dodatnu korist povećanjem dnevne doze na 100 mg jednom dnevno (ujutru).

Losartan može da se primenjuje istovremeno sa drugim antihipertenzivnim lekovima, a posebno sa diureticima (npr. hidrohloriazid) (videti odeljke 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Pacijenti sa hipertenzijom i sa dijabetes melitusom 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 nakon mesec dana od započinjanja terapije. Losartan može da se primenjuje istovremeno sa drugim antihipertenzivnim lekovima (npr. diuretici, blokatori kalcijumskih kanala, alfa ili beta blokatori, lekovi 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. derivati sulfonilureje, glitazoni i inhibitori glukozidaze).

Srčana insuficijencija

Uobičajena početna doza losartana kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom je 12,5 mg jednom dnevno. Doza treba da se titrira u nedeljnim intervalima (tj. 12,5 mg dnevno, 25 mg dnevno, 50 mg dnevno, 100 mg dnevno do maksimalne doze od 150 mg jednom dnevno), u zavisnosti od toga kako pacijent podnosi terapiju.

Smanjenje rizika od moždanog udara kod pacijenata sa hipertenzijom i sa hipertrofijom leve komore potvrđene EKG-om

Uobičajena početna doza losartana je 50 mg jednom dnevno. U zavisnosti od vrednosti krvnog pritiska, može se dodati mala doza hidrohloriazida i/ili povećati doza losartana na 100 mg jednom dnevno.

Posebne populacije

Pacijenti sa deplecijom intravaskularnog volumena

Kod pacijenata sa deplecijom intravaskularnog volumena (npr. oni koji su lečeni visokim dozama diuretika), treba razmotriti početnu dozu od 25 mg jednom dnevno (videti odeljak 4.4).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega i pacijenti na hemodijalizi

Nije potrebno prilagođavanje početne doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i pacijenata na hemodijalizi.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenata koji u anamnezi imaju oštećenje funkcije jetre, treba razmotriti primenu manje doze. Ne postoji terapijsko iskustvo kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Zbog toga je losartan kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Uzrast 6 meseci - manje od 6 godina

Bezbednost i efikasnost primene losartana kod dece uzrasta od 6 meseci do manje od 6 godina nije ustanovljena. Trenutno dostupni podaci opisani su u odeljcima 5.1 i 5.2, međutim ne može se dati preporuka o doziranju.

Uzrast od 6 godina do 18 godina

Za decu koja mogu da gutaju tablete, preporučena doza je 25 mg jednom dnevno kod pacijenata sa telesnom masom >20 kg do <50 kg. U izuzetnim slučajevima, doza se može povećati do maksimalne doze od 50 mg jednom dnevno. Dozu treba prilagoditi zavisno od terapijskog odgovora.

Kod pacijenata telesne mase veće od 50 kg, uobičajena doza je 50 mg jednom dnevno. U izuzetnim slučajevima doza se može povećati do maksimalne doze od 100 mg jednom dnevno. Doze veće od 1,4 mg/kg telesne mase (ili doze veće od 100 mg) dnevno nisu ispitivane u pedijatrijskoj populaciji.

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

Primena losartan se ne preporučuje kod dece kod koje je brzina glomerularne filtracije $<30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, jer nema dostupnih podataka o primeni u ovoj populaciji pacijenata (videti odeljak 4.4).

Takođe primena losartana se ne preporučuje kod dece sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.4).

Stariji pacijenti

Iako treba razmotriti započinjanje terapije dozom od 25 mg kod pacijenata starijih od 75 godina, prilagođavanje doze obično nije potrebno kod starijih pacijenata.

Napomena:

Primena losartana u dozi od 12,5 mg i 25 mg nije moguća sa lekom Lorista jačine 50 mg, jer ne postoji mogućnost deljenja tablete na jednake delove. Za postizanje ovih doza koristiti dostupne lekove odgovarajuće jačine.

Način primene

Oralna upotreba.

Tabletu treba progutati sa dovoljnom količinom vode.

Lek Lorista se može uzimati sa ili bez hrane.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- Drugi i treći trimestar trudnoće (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 (brzina glomerularne filtracije $<60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (videti odeljke 4.5 i 5.1).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Preosetljivost

Angioedem. Potrebno je pažljivo pratiti pacijente sa angioedemom u anamnezi (oticanje lica, usana, grla i/ili jezika) (videti odeljak 4.8).

Intestinalni angioedem

Intestinalni angioedem prijavljen je kod pacijenata na terapiji antagonistima angiotenzina II receptora, uključujući losartan (videti odeljak 4.8). Kod ovih pacijenata javio se abdominalni bol, mučnina, povraćanje i dijareja. Simptomi su se povukli nakon prekida primene antagonista angiotenzin II receptora. Ukoliko se dijagnostikuje intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primenu losartana i započeti odgovarajuće praćenje do potpunog povlačenja simptoma.

Hipotenzija i disbalans elektrolita i tečnosti

Kod pacijenata sa deplecijom cirkulišućeg volumena ili smanjenom koncentracijom natrijuma, usled intenzivne terapije diureticima, režima ishrane sa ograničenim unosom soli, dijareje ili povraćanja, može doći do pojave simptomatske hipotenzije, naročito pri uvođenju leka ili povećanju doze. Pre uvođenja leka potrebno je korigovati navedena stanja ili terapiju započeti manjim dozama (videti odeljak 4.2). Ovo se takođe odnosi i na decu uzrasta od 6 do 18 godina.

Disbalans elektrolita

Disbalans elektrolita je čest kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, sa ili bez dijabetesa i potrebno ga je korigovati. U kliničkoj studiji sprovedenoj kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 i nefropatijom, incidenca hiperkalemije je bila veća u grupi pacijenata koja je bila na terapiji losartanom u odnosu na placebo grupu (videti odeljak 4.8). Zbog toga je potrebno pažljivo pratiti koncentraciju

kalijuma u plazmi i vrednosti klirensa kreatinina, posebno kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i vrednostima klirensa kreatinina između 30 i 50 ml/min.

Ne preporučuje se istovremena primena losartana sa diureticima koji štede kalijum, suplementima kalijuma, zamenama za so koje sadrže kalijum ili drugim lekovima koji povećavaju koncentraciju kalijuma u serumu (npr. lekovi koji sadrže trimetoprim) (videti odeljak 4.5).

Oštećenje funkcije jetre

U skladu sa farmakokinetičkim podacima koji pokazuju značajno povećanje koncentracije losartana u plazmi kod pacijenata sa cirozom jetre, potrebno je razmotriti primenu manje doze leka kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre u anamnezi. Nema terapijskog iskustva sa primenom losartana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Zbog toga se losartan ne sme primenjivati kod ovih pacijenata (videti odeljke 4.2, 4.3 i 5.2).

Primena losartana 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 u funkciji bubrega, uključujući i bubrežnu insuficijenciju (posebno značajno kod pacijenata kod kojih funkcija bubrega zavisi od sistema renin-angiotenzin-aldosteron, kao što su pacijenti sa teškom srčanom insuficijencijom ili već postojećim poremećajem funkcije bubrega). Kao i kod primene drugih lekova koji utiču na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, zabeleženi su slučajevi povećanja koncentracije ureje i kreatinina u serumu kod pacijenata sa bilateralnom stenozom renalnih arterija ili stenozom renalne arterije kod pacijenata sa jednim bubregom. Ove promene funkcije bubrega mogu biti reverzibilne nakon prekida primene leka. Losartan treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa bilateralnom stenozom bubrežnih arterija ili unilateralnom stenozom arterije jedinog bubrega.

Primena leka kod pedijatrijskih pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega

Primena leka se ne preporučuje kod dece kod koje je brzina glomerularne filtracije $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, pošto nema dostupnih podataka o primeni leka u ovoj grupi (videti odeljak 4.2).

Funkciju bubrega treba pažljivo pratiti tokom primene terapije losartanom jer može doći do njenog pogoršanja. Ovo je posebno važno u slučaju postojanja drugih stanja (povišena telesna temperatura, dehidratacija) koja mogu doprineti oštećenju funkcije bubrega. Pokazalo se da istovremena primena losartana i ACE inhibitora može oslabiti funkciju bubrega. Zbog toga se njihova istovremena primena ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Transplantacija bubrega

Nema iskustava sa primenom losartana kod pacijenata sa nedavno transplantiranim bubregom.

Primarni hiperaldosteronizam

Uopšteno, pacijenti sa primarnim hiperaldosteronizmom ne reaguju na antihipertenzive koji deluju putem inhibicije sistema renin-angiotenzin. Zbog toga se primena losartana kod ovih pacijenata ne preporučuje.

Koronarna bolest srca i cerebrovaskularno oboljenje

Kao i pri primeni drugih antihipertenziva, izraženo sniženje krvnog pritiska kod pacijenata sa ishemijskim kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim oboljenjem može dovesti do pojave infarkta miokarda ili moždanog udara.

Srčana insuficijencija

Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, sa ili bez oštećenja funkcije bubrega, postoji rizik od teške arterijske hipotenzije i (obično akutnog) oštećenja funkcije bubrega, kao što je slučaj i kod primene drugih lekova koji deluju preko sistema renin-angiotenzin.

Nema dovoljno terapijskog iskustva sa primenom losartana kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i istovremenim teškim oštećenjem funkcije bubrega, kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom (NYHA klasa IV), kao i kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i simptomatskim srčanim aritmijama koje životno ugrožavaju pacijenta. Zbog toga treba biti oprezan pri

primeni losartana kod ovih pacijenata. Takođe, sa oprezom treba primenjivati losartan u kombinaciji sa beta blokatorima (videti odeljak 5.1).

Stenoza aortne i mitralne valvule, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i u slučaju upotrebe drugih vazodilatatora, neophodan je poseban oprez pri primeni losartana kod pacijenata sa aortnom ili mitralnom stenozom, kao i sa opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Trudnoća

Terapiju losartanom ne treba započinjati u toku trudnoće. Osim ukoliko se terapija losartanom smatra apsolutno neophodnom, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima utvrđen bezbednosni profil za primenu u trudnoći. Kada se potvrdi 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 kod primene ACE inhibitora, losartan i drugi antagonisti angiotenzina su manje efektivni u snižavanju krvnog pritiska kod pacijenata crne rase u odnosu na ostale, verovatno zbog toga što je veća prevalenca stanja sa niskim vrednostima renina u populaciji pacijenata crne rase sa hipertenzijom u odnosu na ostale.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od nastanka hipotenzije, hiperkalemije i pogoršanja funkcije bubrega (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju). Zbog toga se ne preporučuje dvostruka blokada RAAS primenom kombinacije ACE inhibitora, antagonista receptora angiotenzina II ili aliskirena (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Ukoliko se terapija dvostrukom blokadom RAAS ipak smatra apsolutno neophodnom, treba je sprovesti samo pod nadzorom lekara specijaliste i uz često praćenje funkcije bubrega, koncentracije elektrolita i vrednosti krvnog pritiska.

ACE inhibitore i antagoniste receptora angiotenzina II ne treba primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Pomoćne supstance

Lek Lorista sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju da uzimaju ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Primena drugih antihipertenziva može pojačati hipotenzivno dejstvo losartana. Istovremena primena sa lekovima koji mogu izazvati hipotenziju kao neželjenu reakciju (kao što su triciklični antidepressivi, antipsihotici, baklofen, amifostin) može povećati rizik od nastanka hipotenzije.

Losartan se predominantno metaboliše putem citohroma P450 (CYP) 2C9 do aktivnog karboksikiselinskog metabolita. U jednom kliničkom ispitivanju utvrđeno je da flukonazol (inhibitor CYP2C9) smanjuje izloženost aktivnom metabolitu za približno 50%. Takođe je utvrđeno da istovremena primena losartana i rifampicina (induktor metaboličkih enzima) dovodi do smanjenja koncentracije aktivnog metabolita u plazmi za 40%. Klinički značaj ovih rezultata nije poznat. Nema razlike u izloženosti aktivnom metabolitu pri istovremenoj terapiji fluvastatinom (slab inhibitor CYP2C9).

Kao što je slučaj i sa drugim lekovima koji blokiraju angiotenzin II ili njegovo dejstvo, istovremena primena losartana sa drugim lekovima koji zadržavaju kalijum (npr. diuretici koji štede kalijum: amilorid, triamteren, spironolakton) ili povećavaju koncentraciju kalijuma (npr. heparin, lekovi koji sadrže trimetoprim), ili istovremena primena sa suplementima kalijuma i zamenama za so koje sadrže

kalijum, može povećati koncentraciju kalijuma u serumu. Istovremena primena ovih lekova se zbog toga ne preporučuje.

Prilikom istovremene primene litijuma i ACE inhibitora, prijavljeni su slučajevi reverzibilnog povećanja koncentracije litijuma u serumu i toksičnost. Veoma retko, ovakvi slučajevi su zabeleženi i pri primeni antagonista receptora angiotenzina II. Neophodan je oprez prilikom istovremene primene losartana sa litijumom. Ukoliko se njihova istovremena primena smatra neophodnom, potrebno je redovno kontrolisati koncentraciju litijuma u serumu.

Kada se antagonisti receptora 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 receptora angiotenzina II ili diuretika sa NSAIL može pogoršati funkciju bubrega čak do akutne bubrežne insuficijencije i povećati koncentraciju kalijuma u serumu, naročito kod pacijenata sa već postojećim oštećenjem funkcije bubrega. Ovu kombinaciju lekova potrebno je primenjivati sa oprezom, posebno kod starijih pacijenata. Pacijente treba adekvatno hidrirati i treba razmotriti praćenje funkcije bubrega na početku istovremene terapije i kasnije periodično.

Podaci iz kliničkih ispitivanja su pokazali da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema kombinovanom primenom ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povezana sa povećanom učestalošću neželjenih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju), u odnosu na primenu samo jednog leka koji deluje na renin-angiotenzin-aldosteron sistem (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Sok od grejpfruta sadrži sastojke koji inhibiraju enzim CYP 450 i može smanjiti koncentraciju aktivnog metabolita losartana, što može smanjiti terapijsko dejstvo leka. Potrebno je izbegavati konzumiranje soka od grejpfruta prilikom uzimanja tableta losartana.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primena losartana se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4). Primena losartana u drugom i trećem trimestru trudnoće je kontraindikovana (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Epidemiološki podaci koji se odnose na teratogenost nakon primene ACE inhibitora tokom prvog trimestra trudnoće nisu bili ubedljivi; ipak, ne može se isključiti postojanje malog rizika. Iako ne postoje kontrolisani epidemiološki podaci koji bi ukazali na rizik pri primeni antagonista receptora angiotenzina II, moguće je da takav rizik postoji 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 utvrđen bezbednosni profil pri primeni u toku trudnoće. Kad se utvrdi trudnoća, primenu losartana treba odmah prekinuti i ukoliko je moguće, započeti sa alternativnom terapijom.

Poznato je da izloženost antagonistima receptora angiotenzina II tokom drugog i trećeg trimestra kod ljudi izaziva fetotoksičnost (smanjena funkcija bubrega, oligohidramnion, usporena osifikacija kostiju lobanje) i neonatalnu toksičnost (bubrežna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija) (videti odeljak 5.3).

Ukoliko je u ovom periodu trudnoće došlo do izloženosti losartanu, preporučuje se kontrolni ultrazvučni pregled bubrega i lobanje.

Odojčad čije su majke uzimale losartan u terapiji, treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Dojenje

Budući da nema dostupnih podataka o primeni losartana tokom dojenja, njegova primena se ne preporučuje. Savetuje se uvođenje alternativne antihipertenzivne terapije, sa bolje utvrđenim

bezbednosnim profilom u periodu dojenja, posebno ukoliko pacijentkinja doji novorođenče ili prevremeno rođeno dete.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju losartana na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Ipak, potrebno je imati u vidu da pri primeni bilo koje antihipertenzivne terapije može doći do pojave vrtoglavice ili pospanosti, naročito pri uvođenju leka ili nakon povećanja doze.

4.8. Neželjena dejstva

Losartan je ispitivan u sledećim kontrolisanim kliničkim studijama:

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

U ovim kliničkim studijama najčešći neželjeni događaj bila je vrtoglavica.

Učestalost navedenih neželjenih reakcija je definisana u skladu sa sledećom konvencijom: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

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

Neželjena reakcija	Učestalost neželjenih reakcija prema indikaciji				Ostalo
	Hipertenzija	Pacijenti sa hipertenzijom i hipertrofijom leve komore	Hronična srčana insuficijencija	Hipertenzija i dijabetes melitus tip 2 sa oboljenjem bubrega	Post-marketingško praćenje
Poremećaji krvi i limfnog sistema					
anemija			često		nepoznato
trombocitopenija					nepoznato
Poremećaji imunskog sistema					
reakcije preosetljivosti, anafilaktičke reakcije, angioedem*, vaskulitis**					retko
Psihijatrijski poremećaji					
depresija					nepoznato
Poremećaji nervnog sistema					
vrtoglavica	često	često	često	često	
somnolencija	povremeno				
glavobolja	povremeno		povremeno		
poremećaj spavanja	povremeno				
parestezija			retko		

migrena					nepoznato
poremećaj osećaja čula ukusa (disgeuzija)					nepoznato
Poremećaji uha i labirinta					
vertigo	često	često			
tinitus					nepoznato
Kardiološki poremećaji					
palpitacije	povremeno				
angina pectoris	povremeno				
sinkopa			retko		
atrijalna fibrilacija			retko		
cerebrovaskularni događaj			retko		
Vaskularni poremećaji					
(ortostatska) hipotenzija (uključujući dozno- zavisna ortostatska dejsva) ^{ll}	povremeno		često	često	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji					
dispneja			povremeno		
kašalj			povremeno		nepoznato
Gastrointestinalni premećaji					
bol u abdomenu	povremeno				
opstipacija	povremeno				
dijareja			povremeno		nepoznato
mučnina			povremeno		
povraćanje			povremeno		
intestinalni angioedem					retko
Hepatobilijarni poremećaji					
pankreatitis					nepoznato
hepatitis					retko
poremećaj funkcije jetre					nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva					
urtikarija			povremeno		nepoznato
pruritus			povremeno		nepoznato
osip	povremeno		povremeno		nepoznato
fotosenzitivnost					nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva					
mijalgija					nepoznato
artralgija					nepoznato
rabdomioliza					nepoznato
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema					
oštećenje funkcije bubrega			često		
bubrežna insuficijencija			često		
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki					
erektilna disfunkcija/ impotencija					nepoznato
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene					

astenija	povremeno	često	povremeno	često	
umor	povremeno	često	povremeno	često	
edem	povremeno				
slabost					nepoznato
Ispitivanja					
hiperkalemija	često		povremeno [†]	često [‡]	
Povećanje vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) [§]	retko				
Povećanje koncentracije: uree u krvi, kreatinina u serumu i kalijuma u serumu			često		
hiponatremija					nepoznato
hipoglikemija				često	

* uključujući otok larinksa, glotisa, lica, usana, ždrela i/ili jezika (prouzrokujući opstrukciju disajnih puteva); kod nekih od pacijenata angioedem je prijavljen i ranije pri primeni drugih lekova, uključujući ACE inhibitore;

** uključujući *Henoch-Schönlein* purpuru;

|| posebno kod pacijenata sa deplecijom cirkulišućeg volumena (npr. pacijenti sa teškom srčanom insuficijencijom ili na terapiji velikim dozama diuretika);

† često kod pacijenata koji su primali 150 mg umesto 50 mg losartana;

‡ u kliničkoj studiji u kojoj su učestvovali pacijenti sa DM tip 2 i nefropatijom, kod 9,9% pacijenata koji su bili na terapiji losartanom razvila se hiperkalemija >5,5 mmol/l i kod 3,4% pacijenata koji su primali placebo

§ obično se vraća na normalne vrednosti po prekidu terapije.

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

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema:

Kao posledica inhibicije sistema renin-angiotenzin-aldosteron, moguće su promene u funkciji bubrega uključujući bubrežnu insuficijenciju kod pacijenata sa faktorima rizika; ove promene mogu biti reverzibilne po prestanku primene leka (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Profil neželjenih reakcija u pedijatrijskoj populaciji 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 intoksikacije

Ograničeni su podaci o predoziranju kod ljudi. Najverovatniji simptomi predoziranja bili bi hipotenzija i tahikardija. Usled parasimpatičke (vagusne) stimulacije, može doći do pojave bradikardije.

Terapija

Ukoliko se javi simptomatska hipotenzija, potrebno je uvesti suportivnu terapiju.

Lečenje zavisi od vremena koje je prošlo od unosa leka, kao i vrste i težine simptoma. Prioritet treba dati stabilizaciji kardiovaskularnog sistema. Nakon oralne primene leka, indikovana je primena odgovarajuće doze aktivnog uglja. Nakon toga, potrebno je pažljivo pratiti parametre vitalnih funkcija i ukoliko je neophodno, korigovati ih.

Losartan i njegov aktivni metabolit ne mogu se ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem; antagonisti receptora angiotenzina II, monokomponentni

ATC šifra: C09CA01

Losartan je sintetski antagonist receptora angiotenzina II (tip AT₁), namenjen za oralnu upotrebu. Angiotenzin II, snažan vazokonstriktor, je primarni aktivni hormon sistema renin-angiotenzin i važan činioc patofiziologije hipertenzije. Angiotenzin II se vezuje za AT₁ receptor koji se nalazi u mnogim tkivima (npr. glatki mišići krvnih sudova, nadbubrežna žlezda, bubrezi, srce) i ispoljava nekoliko značajnih bioloških dejstava, uključujući vazokonstrikciju i oslobađanje aldosterona. Angiotenzin II takođe stimuliše proliferaciju glatkih mišićnih ćelija.

Losartan selektivno blokira AT₁ receptor. *In vitro* i *in vivo*, losartan i njegov farmakološki aktivni karboksikiselinski metabolit E-3174 blokiraju sva fiziološki relevantna dejstva angiotenzina II, bez obzira na izvor ili put njegove sinteze.

Losartan ne ispoljava agonističko dejstvo, niti blokira druge hormonske receptore ili jonske kanale koji su važni za kardiovaskularnu regulaciju. Osim toga, losartan ne inhibira ACE (kininaza II) enzim koji razgrađuje bradikinin. Posledično, nema potenciranja neželjenih dejstava posredovanih bradikininom.

Tokom primene losartana, uklanjanje negativne povratne sprege kojom angiotenzin II deluje na sekreciju renina dovodi do povećane aktivnosti renina u plazmi. Povećanje aktivnosti renina u plazmi dovodi do povećanja vrednosti angiotenzina II u plazmi. Uprkos ovim povećanjima, održava se antihipertenzivno dejstvo i supresija koncentracije aldosterona u plazmi, što ukazuje na efikasnu blokadu receptora angiotenzina II. Nakon prekida terapije losartanom, aktivnost renina u plazmi i vrednosti angiotenzina II se vraćaju na početne vrednosti u toku tri dana.

Losartan i njegov glavni aktivni metabolit imaju mnogo veći afinitet za AT₁ receptor nego za AT₂ receptor. Aktivni metabolit pokazuje 10 do 40 puta veću aktivnost u odnosu na losartan, u istim količinama.

U studiji posebno dizajniranoj da proceni učestalost kašlja kod pacijenata na terapiji losartanom u odnosu na pacijente na terapiji ACE inhibitorima, učestalost kašlja prijavljena od strane pacijenata koji su uzimali losartan ili hidrohlortiazid je bila slična i značajno manja u odnosu na pacijente koji su bili na terapiji ACE inhibitorom. Dodatno, u ukupnoj analizi 16 dvostruko slepih kliničkih studija sa 4131 pacijenta, učestalost spontano prijavljenog kašlja kod pacijenata na terapiji losartanom bila je slična

(3,1%) onoj kod pacijenata koji su primali placebo (2,6%) ili hidrohlortiazid (4,1%), dok je učestalost sa ACE inhibitorima bila 8,8%.

Kod pacijenata sa hipertenzijom i sa proteinurijom koji nemaju dijabetes, primena losartan-kalijuma značajno smanjuje proteinuriju, frakcionu ekskreciju albumina i IgG. Losartan održava brzinu glomerularne filtracije i smanjuje frakciju filtracije. Uopšteno, losartan dovodi do smanjenja koncentracije mokraćne kiseline u serumu (obično < 0,4 mg/dl), koje je bilo perzistentno tokom hronične terapije.

Losartan nema dejstvo na autonomne reflekse niti dugotrajno dejstvo na noradrenalin u plazmi.

Kod pacijenata sa insuficijencijom leve komore, doze losartana od 25 mg i 50 mg su ispoljile pozitivna hemodinamska i neurohormonalna dejstva koja karakterišu povećanje srčanog indeksa i smanjenje plućnog kapilarnog *wedge* pritiska, sistemskog vaskularnog otpora, srednje vrednosti sistemskog arterijskog pritiska i srčane frekvence, kao i smanjenje koncentracije aldosterona i noradrenalina u cirkulaciji. Pojava hipotenzije je bila dozno-zavisna kod ovih pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

Studije kod pacijenata sa hipertenzijom

U kontrolisanim kliničkim studijama, primena losartana jednom dnevno kod pacijenata sa blagom do umerenom esencijalnom hipertenzijom dovela je do statistički značajnog sniženja sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska. Merenje krvnog pritiska 24 sata nakon primene doze u odnosu na merenja 5-6 sati nakon primene doze, pokazala su da se sniženje krvnog pritiska održava tokom 24 sata; prirodni dnevni ritam bio je zadržan. Sniženje arterijskog pritiska na kraju intervala doziranja iznosilo je 70-80% dejstva zabeleženog 5-6 sati nakon primene doze.

Obustava primene losartana kod pacijenata sa hipertenzijom nije dovela do naglog povećanja krvnog pritiska (*rebound* efekat). Uprkos izraženom sniženju krvnog pritiska, losartan nije imao klinički značajno dejstvo na srčanu frekvenciju.

Losartan je podjednako efektivan kod muškaraca i žena, kao i kod mlađih (ispod 65 godina) i starijih pacijenata sa hipertenzijom.

Studija LIFE

Studija LIFE (engl. *Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension*, LIFE) bila je randomizovana, trostruko-slepa studija sa aktivnom kontrolom u kojoj je učestvovalo 9193 pacijenata sa hipertenzijom starosti od 55 do 80 godina sa hipertrofijom leve komore potvrđenom na EKG-u. Pacijenti su bili randomizovani u dve grupe, da primaju losartan u dozi od 50 mg jednom dnevno ili atenolol u dozi od 50 mg jednom dnevno. Kod pacijenata kod kojih se nije postigla ciljna vrednost krvnog pritiska (<140/90 mmHg), prvo je dodat hidrohlortiazid (u dozi od 12,5 mg), a potom ukoliko je bilo potrebno, povećavana je doza losartana ili atenolola na 100 mg jednom dnevno. Drugi antihipertenzivi, sa izuzetkom ACE inhibitora, antagonista receptora angiotenzina II ili beta blokatora, dodavani su ukoliko je to bilo potrebno, kako bi se postigla ciljna vrednost krvnog pritiska.

Srednje vreme praćenja pacijenata bilo je 4,8 godina.

Primarni parametar praćenja (engl. *primary endpoint*) je bio kombinovano određivanje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, meren kroz smanjenje kombinovane incidence kardiovaskularne smrti, moždanog udara i infarkta miokarda. Krvni pritisak je bio značajno smanjen na slične vrednosti u obe grupe. Terapija losartanom dovela je do smanjenja rizika za 13,0% ($p = 0,021$; 95% CI 0,77-0,98) u poređenju sa atenololom kod pacijenata koji su postigli primarni parametar praćenja. Ovo se uglavnom moglo pripisati smanjenju incidence moždanog udara. Terapija losartanom smanjila je rizik od moždanog udara za 25% u odnosu na atenolol ($p = 0,001$; 95% CI 0,63-0,89). Stope kardiovaskularne smrti i infarkta miokarda nisu se značajno razlikovale između terapijskih grupa.

Uticaj rasne pripadnosti

U studiji LIFE, pacijenti crne rase koji su bili na terapiji losartanom, imali su veći rizik od primarnog kombinovanog parametra praćenja, tj. kardiovaskularnog događaja (npr. infarkt miokarda, kardiovaskularna smrt), a posebno moždanog udara, u odnosu na pacijente crne rase koji su bili na terapiji atenololom. Zbog toga se gore navedeni rezultati LIFE studije dobijeni poređenjem losartana i atenolola, a koji se odnose na kardiovaskularni morbiditet/mortalitet ne mogu primeniti na pacijente crne rase sa hipertenzijom i hipertrofijom leve komore.

RENAAL studija

Studija RENAAL (engl. *The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan*, RENAAL) bila je kontrolisana klinička studija sprovedena u više centara širom sveta sa 1513 pacijenata sa dijabetesom tip 2 i proteinurijom sa ili bez hipertenzije. Ukupno 751 pacijent je bio na terapiji losartanom.

Cilj studije je bio da se, pored koristi od sniženja krvnog pritiska, pokaže nefroprotektivno dejstvo losartan-kalijuma.

Pacijenti sa proteinurijom i vrednostima kreatinina u serumu između 1,3 i 3,0 mg/dl, randomizovani su u dve grupe: jedna grupa je primala losartan u dozi od 50 mg jednom dnevno (doza je titrirana po potrebi, da bi se postiglo antihipertenzivno dejstvo), a druga grupa je dobijala placebo; pacijenti iz obe grupe su primali i konvencionalnu antihipertenzivnu terapiju, osim ACE inhibitora i antagonista receptora angiotenzina II.

Istraživači su dobili instrukcije da titriraju ispitivani lek do 100 mg na dan po potrebi; 72% pacijenata je dozu od 100 mg dobijalo veći deo vremena trajanja studije. U obe grupe je bila dozvoljena primena drugih antihipertenziva po potrebi, kao dodatne terapije (diuretici, antagonisti kalcijuma, alfa i beta blokatori, kao i antihipertenzivi sa centralnim dejstvom). Pacijenti su praćeni u periodu od maksimalno 4,6 godina (3,4 godine u proseku). Primarni parametar praćenja studije bio je kombinovani parametar praćenja koji je obuhvatao udvostručavanje vrednosti kreatinina u serumu, terminalni stadijum bubrežne insuficijencije (potreba za dijalizom ili transplantacija) ili smrt.

Rezultati studije su pokazali da je terapija losartanom (327 događaja) u odnosu na placebo (359 događaja) dovela do smanjenja rizika od 16,1% ($p = 0,022$) u broju pacijenata kod kojih je došlo do primarnog kombinovanog parametra praćenja ishoda. Rezultati su takođe pokazali značajno smanjenje rizika u grupi pacijenata lečenih losartanom za sledeće pojedinačne i kombinovane primarne parametre praćenja: smanjenje rizika od udvostručavanja vrednosti kreatinina u serumu za 25,3% ($p = 0,006$); smanjenje rizika od terminalnog stadijuma bubrežne insuficijencije za 28,6% ($p = 0,002$); smanjenje rizika od terminalnog stadijuma bubrežne insuficijencije ili smrti za 19,9% ($p = 0,009$); smanjenje rizika od udvostručavanja vrednosti kreatinina u serumu ili terminalnog stadijuma bubrežne insuficijencije za 21% ($p = 0,01$). Stopa mortaliteta zbog bilo kog uzroka nije se značajno razlikovala između dve grupe pacijenata. U ovoj studiji pacijenti su generalno dobro podnosili primenu losartana, što potvrđuje činjenica da se stopa prekida terapije usled neželjenih reakcija u ovoj grupi nije značajno razlikovala u odnosu na grupu koja je primala placebo.

HEAAL Studija

HEAAL Studija (engl. *The Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan*, HEAAL) bila je kontrolisana klinička studija sprovedena u više centara širom sveta sa 3834 pacijenta uzrasta od 18 do 98 godina sa srčanom insuficijencijom (NYHA klasa II-IV) koji nisu podnosili terapiju ACE inhibitorima. Pacijenti su bili randomizovani u dve grupe i primali su losartan u dozi od 50 mg jednom dnevno, odnosno losartan u dozi od 150 mg, uz konvencionalnu terapiju bez ACE inhibitora.

Pacijenti su bili praćeni duže od 4 godine (medijana 4,7 godina). Primarni parametar praćenja bio je kombinovani parametar praćenja koji je obuhvatao smrt usled bilo kog uzroka ili hospitalizaciju zbog srčane insuficijencije.

Rezultati su pokazali da terapija losartanom u dozi od 150 mg (828 događaja) u odnosu na dozu od 50 mg (889 događaja) dovela do smanjenja rizika u broju pacijenata koji su dostigli primarni kombinovani parametar praćenja ($p = 0,027$, 95% CI 0,82-0,99). Ovaj rezultat se uglavnom pripisuje smanjenju učestalosti hospitalizacija zbog srčane insuficijencije. Terapija losartanom u dozi od 150 mg smanjila je rizik od hospitalizacija usled srčane insuficijencije za 13,5% u odnosu na primenu doze od 50 mg losartana ($p = 0,025$; 95% CI 0,76-0,98). Stopa smrtnosti usled bilo kog uzroka nije se značajno razlikovala između ove dve grupe. U grupi pacijenata koji su dobijali 150 mg losartana češće su se javljali oštećenje funkcije bubrega, hipotenzija i hiperkalemija, u odnosu na grupu pacijenata koja je dobijala 50 mg losartana; ali ipak pojava ovih neželjenih događaja nije dovela do značajno češće obustave terapije u grupi koja je dobijala 150 mg losartana u odnosu na grupu pacijenata koja je dobijala 50 mg losartana.

ELITE I i ELITE II studije

U studiji ELITE koja je trajala 48 nedelja i obuhvatila 722 pacijenta sa srčanom insuficijencijom (NYHA klasa II-IV) nisu zapažene razlike između pacijenata koji su primali losartan u odnosu na pacijente koji su primali kaptopril u pogledu primarnog parametra praćenja koji je podrazumevao dugotrajne promene bubrežne funkcije. Zapažanja iz ELITE I studije, da losartan u odnosu na kaptopril smanjuje rizik od smrtnog ishoda, nisu potvrđena u kasnije sprovedenoj ELITE II studiji, što je objašnjeno u nastavku teksta.

U studiji ELITE II upoređivani su losartan u dozi od 50 mg jednom dnevno (početna doza 12,5 mg, potom povećana na 25 mg i konačno 50 mg jednom dnevno) i kaptopril u dozi od 50 mg tri puta dnevno (početna doza 12,5 mg, potom povećana na 25 mg i konačno 50 mg tri puta dnevno). Primarni parametar praćenja ove prospektivne studije bio je smrtni ishod usled bilo kog uzroka.

U ovoj studiji praćena su 3152 pacijenta sa srčanom insuficijencijom (NYHA klasa II-IV) tokom perioda od skoro dve godine (medijana 1,5 godina) kako bi se utvrdilo da li je losartan superioran u odnosu na kaptopril u pogledu smanjenja smrtnog ishoda usled bilo kog uzroka. Primarni parametar praćenja nije pokazao statistički značajnu razliku između losartana i kaptoprila u pogledu smanjenja rizika od smrtnog ishoda usled bilo kog uzroka.

U obe komparatorom kontrolisane studije (ne placebo kontrolisane) kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, podnošljivost losartana je bila bolja u odnosu na podnošljivost kaptoprila, mereno na osnovu značajno manje stope prekida terapije usled neželjenih reakcija i značajno manje učestalosti kašlja.

U studiji ELITE II zapažena je povećana smrtnost u maloj podgrupi pacijenata (22% od ukupnog broja svih pacijenata sa srčanom insuficijencijom) koji su na početku ispitivanja uzimali beta blokatore.

Dvostruka 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*, ONTARGET) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*, VA NEPHRON-D) ispitivana je primena kombinacije ACE inhibitora i antagoniste 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 sprovedena kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i dijabetesnom nefropatijom.

Ove studije su pokazale da nema značajno korisnog dejstva na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i mortalitet, dok je uočen povećan rizik od nastanka hiperkalemije, akutnog oštećenja funkcije bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamska svojstva, ovi rezultati su takođe relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II.

Zbog toga ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II ne treba primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *ALiskiren Trial In Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*, ALTITUDE) je bila studija dizajnirana za testiranje koristi od dodavanja aliskirena standardnoj terapiji koja se sastoji u primeni ACE inhibitora ili blokatora receptora angiotenzina II kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i hroničnim oboljenjem bubrega, kardiovaskularnim oboljenjem ili oba. Studija je prekinuta prevremeno zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su bili numerički učestaliji u grupi koja je dobijala aliskiren nego u grupi koja je dobijala placebo, a neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su češće prijavljeni u grupi koja je dobijala aliskiren u odnosu na grupu koja je dobijala placebo.

Pedijatrijska populacija

Hipertenzija u pedijatrijskoj populaciji

Antihipertenzivno dejstvo losartana utvrđeno je u kliničkoj studiji u kojoj je učestvovalo 177 pedijatrijskih pacijenata sa hipertenzijom uzrasta od 6 do 16 godina sa telesnom masom >20 kg i brzinom glomerularne filtracije >30 ml/min/1,73 m². Pacijenti čija je telesna masa bila između 20 kg i 50 kg primali su 2,5 mg ili 25 mg ili 50 mg losartana dnevno, dok su pacijenti sa telesnom masom >50 kg primali 5 mg ili 50 mg ili 100 mg losartana dnevno. Na kraju treće nedelje, primena losartana jednom dnevno smanjila je vrednosti krvnog pritiska na dozno-zavisan način.

Uopšteno, postojao je dozno-zavisni terapijski odgovor. Povezanost između doze i terapijskog odgovora bila je očigledna pri poređenju grupa sa manjim i srednjim dozama (period I: -6,2 mmHg u poređenju sa -11,65 mmHg), ali je bila smanjena pri poređenju grupa sa srednjim i velikim dozama (period I: -11,65 mmHg u poređenju sa -12,21 mmHg). Najmanje doze primenjene u studiji, 2,5 mg i 5 mg (koje odgovaraju prosečnoj dnevnoj dozi od 0,07 mg/kg) izgleda da nisu pokazale konzistentnu antihipertenzivnu efikasnost.

Ovi rezultati su potvrđeni u drugoj fazi ispitivanja, kada su pacijenti, nakon tri nedelje terapije, randomizovani u dve grupe - jedna je nastavila da prima losartan, a druga grupa placebo. Razlike u povećanju vrednosti krvnog pritiska u odnosu na placebo bile su najizraženije kod pacijenata koji su primali srednju dozu losartana (6,70 mmHg za srednju dozu u poređenju sa 5,38 mmHg za veliku dozu). Povećanje najmanjih vrednosti dijastolnog krvnog pritiska bilo je jednako kod pacijenata koji su primali placebo u odnosu na pacijente koji su primali najmanju dozu losartana, što takođe ukazuje da ove male doze losartana nemaju značajno antihipertenzivno dejstvo.

Nije ispitivan uticaj dugotrajne primene losartana na rast, pubertet i opšti razvoj dece. Takođe, nije utvrđena dugotrajna efikasnost antihipertenzivne terapije losartanom u detinjstvu na smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

U 12-nedeljnoj kliničkoj studiji sa placebom i aktivnom kontrolom (amlodipin), koja je sprovedena kod hipertenzivne (N = 60) i normotenzivne (N = 246) dece sa proteinurijom, ispitivano je dejstvo losartana na proteinuriju. Proteinurija je definisana kao odnos proteina u urinu i kreatinina $\geq 0,3$. Pacijenti sa hipertenzijom (uzrasta od 6 do 18 godina) randomizovani su u grupe, koje su primale losartan (N = 30), odnosno amlodipin (N = 30). Normotenzivni pacijenti (uzrasta od 1 do 18 godina) su randomizovani u grupe koje su primale losartan (N = 122) ili placebo (N = 124). Losartan je primenjivan u dozama od 0,7 mg/kg do 1,4 mg/kg (odnosno do maksimalne doze od 100 mg dnevno). Amlodipin je primenjivan u dozama od 0,05 mg/kg do 0,2 mg/kg (do maksimalne doze od 5 mg dnevno).

Nakon 12 nedelja terapije, kod pacijenata koji su primali losartan došlo je do statistički značajnog smanjenja vrednosti proteinurije od 36% u odnosu na početne vrednosti, u poređenju sa placebo odnosno amlodipin grupom u kojoj se vrednost proteinurije povećala za 1% ($p \leq 0,001$). Kod pacijenata sa hipertenzijom koji su primali losartan, vrednosti proteinurije su se smanjile za 41,5% (95% CI -

29,9; -51,1), dok su se u grupi koja je primala amlodipin povećale za 2,4% (95% CI -22,2; 14,1). Sniženje kako sistolnog tako i dijastolnog krvnog pritiska bilo je veće u grupi koja je primala losartan (-5,5/-3,8 mmHg) u odnosu na grupu koja je primala amlodipin (-0,1/+0,8 mmHg). Kod normotenzivne dece je takođe zapaženo malo sniženje krvnog pritiska u grupi koja je primala losartan (-3,7/-3,4 mmHg) u odnosu na placebo. Nije zapažena značajna povezanost između smanjenja proteinurije i krvnog pritiska, ipak moguće je da je sniženje krvnog pritiska barem delimično doprinelo smanjenju vrednosti proteinurije kod pacijenata koji su bili na terapiji losartanom.

Dugotrajna dejstva losartana kod dece sa proteinurijom ispitivani u trajanju do tri godine, u otvorenoj bezbednosnoj fazi koja je predstavljala produžetak iste studije, u koju su pozvani svi pacijenti koji su završili 12-nedeljnu osnovnu studiju. Ukupno 268 pacijenata je bilo uključeno u ovu otvorenu produženu fazu ispitivanja i ponovo randomizovano u dve grupe, jedna je primala losartan (N = 134), a druga enalapril (N = 134); 109 pacijenata je praćeno u periodu ≥ 3 godine (prethodno je dogovoreno da se studija završi kada ≥ 100 pacijenata bude praćeno tokom perioda od 3 godine u periodu produžetka). Losartan i enalapril su, u zavisnosti od procene istraživača, primenjivani u opsegu doza od 0,30 do 4,42 mg/kg dnevno, odnosno 0,02 do 1,13 mg/kg dnevno, tim redom. Kod većine pacijenata u ovoj produženoj fazi studije doze nisu bile veće od 50 mg dnevno (za pacijente telesne mase < 50 kg), odnosno 100 mg dnevno (za pacijente telesne mase > 50 kg).

Uopšteno, rezultati ove produžene bezbednosne faze su pokazali da se losartan dobro podnosi i da njegova primena dovodi do stabilnog smanjenja vrednosti proteinurije bez primetnog uticaja na brzinu glomerularne filtracije (GFR) tokom 3 godine. Kod normotenzivnih pacijenata (n = 205), enalapril je imao numerički veće dejstvo na proteinuriju u odnosu na losartan (-33,0% (95% CI -47,2; -15,0) u odnosu na -16,6% (95% CI -34,9; 6,8)) kao i na GFR (9,4 (95% CI 0,4; 18,4) u odnosu na -4,0 (95% CI -13,1; 5,0) ml/min/1,73m²). Kod pacijenata sa hipertenzijom (n = 49), losartan je imao numerički veće dejstvo na proteinuriju (-44,5% (95% CI -64,8; -12,4) u odnosu na -39,5% (95% CI -62,5; -2,2)) i GFR (18,9 (95% CI 5,2; 32,5) u odnosu na -13,4 (95% CI -27,3; 0,6) ml/min/1,73 m²).

Otvoreno kliničko ispitivanje raspona doze leka sprovedeno je u cilju ispitivanja bezbednosti i efikasnosti losartana kod pedijatrijskih pacijenata sa hipertenzijom, uzrasta od 6 meseci do 6 godina. Ukupno je 101 pacijent randomizovan da primi jednu od tri različite početne doze losartana: malu dozu od 0,1 mg/kg/dan (N = 33), srednju dozu od 0,3 mg/kg/dan (N = 34) ili visoku dozu od 0,7 mg/kg/dan (N = 34). Od ukupnog broja ispitanika, 27 su bila odojčad, odnosno kako je definisano, deca uzrasta od 6 meseci do 23 meseca. Doza ispitivanog leka se postepeno povećavala u trećoj, šestoj i devetoj nedelji kod pacijenata kod kojih nije postignuta ciljna vrednost krvnog pritiska, a koji još uvek nisu primili maksimalnu dozu (1,4 mg/kg/dan, a da ne prelazi 100 mg/dan) losartana.

Od 99 pacijenata koji su dobijali ispitivani lek, 90 (90,9%) pacijenata je nastavilo učešće u produžetku studije, pri čemu su praćeni svaka 3 meseca. Srednje trajanje terapije bilo je 264 dana.

U zaključku, prosečno smanjenje vrednosti krvnog pritiska sa početnih vrednosti je bilo slično u svim terapijskim grupama (promena vrednosti sistolnog krvnog pritiska od početnih vrednosti do 3. nedelje bila je -7,3; -7,6 i -6,7 mmHg u grupama sa malom, srednjom i velikom dozom, tim redosledom; smanjenje vrednosti dijastolnog krvnog pritiska od početnih vrednosti do 3. nedelje je iznosilo -8,2; -5,1 i 6,7 mmHg u grupama sa malom, srednjom i velikom dozom); međutim, nije bilo statistički značajnog dozno-zavisnog terapijskog odgovora u pogledu vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska.

Pri velikim dozama kao što je 1,4 mg/kg, losartan se posle 12 nedelja terapije, uopšteno dobro podnosio kod dece sa hipertenzijom uzrasta od 6 meseci do 6 godina. Ukupan bezbednosni profil leka je bio sličan u svim terapijskim grupama.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne primene, losartan se dobro resorbuje i podleže metabolizmu prvog prolaza, pri čemu nastaje aktivni i metabolit karboksilne kiseline, kao i drugi neaktivni metaboliti. Sistemska

bioraspoloživost losartana u obliku tableta je približno 33%. Srednje maksimalne koncentracije losartana i njegovog aktivnog metabolita se postižu, nakon 1 sat, odnosno nakon 3-4 sata.

Distribucija

Losartan i njegov aktivni metabolit se u velikom procentu ($\geq 99\%$) vezuju za proteine plazme, prevashodno albumin. Volumen distribucije losartana je 34 litra.

Biotransformacija

Oko 14% intravenski ili oralno primenjene doze losartana se konvertuje u njegov aktivni metabolit. Nakon oralne i intravenske primene radioaktivno obeleženog (^{14}C) losartan-kalijuma, cirkulišuća radioaktivnost u plazmi prvenstveno se pripisuje losartanu i njegovom aktivnom metabolitu. Minimalna konverzija losartana u aktivni metabolit zabeležena je kod oko 1% ispitanika. Osim aktivnog, stvaraju se i neaktivni metaboliti.

Eliminacija

Plazma klirens losartana i njegovog aktivnog metabolita iznosi oko 600 ml/min., odnosno 50 ml/min. Renalni klirens losartana i njegovog aktivnog metabolita je oko 74 ml/min, odnosno 26 ml/min. Nakon oralne primene losartana, oko 4% unete doze izluči se nepromenjeno putem urina, dok se oko 6% doze izluči putem urina kao aktivni metabolit. Farmakokinetika losartana i njegovog aktivnog metabolita je linearna pri oralnoj primeni losartan-kalijuma u dozama do 200 mg.

Nakon oralne primene, koncentracije losartana i njegovog aktivnog metabolita u plazmi opadaju polieksponecijalno, sa terminalnim poluvremenom eliminacije od oko 2 sata, odnosno 6-9 sati. Pri primeni doze od 100 mg jednom dnevno, ni losartan ni njegov aktivni metabolit se ne kumuliraju u plazmi u značajnoj meri.

Losartan i njegovi metaboliti eliminišu se i bilijarnom i urinarnom ekskrecijom. Nakon oralne/intravenske primene losartana obeleženog radioaktivnim izotopom ^{14}C kod osobe muškog pola, oko 35%/43% radioaktivnosti se detektuje u urinu, a 58%/50% u fecesu.

Karakteristike posebnih populacija pacijenata

Koncentracije losartana i njegovog aktivnog metabolita u plazmi, ne razlikuju se bitno kod starijih u odnosu na mlađe pacijente sa hipertenzijom.

Zapaženo je da su koncentracije losartana u plazmi kod žena sa hipertenzijom i do dva puta veće u odnosu na muškarce, dok se koncentracije aktivnog metabolita u plazmi nisu razlikovale.

Nakon oralne primene kod pacijenata sa blagom do umerenom cirozom jetre prouzrokovanom alkoholom, koncentracije losartana i njegovog aktivnog metabolita u plazmi bile su 5 puta, odnosno 1,7 puta veće u odnosu na mlađe dobrovoljce muškog pola (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Koncentracije losartana u plazmi nisu izmenjene kod pacijenata sa klirensom kreatinina preko 10 ml/min. Vrednost površine ispod krive (AUC) losartana je oko dva puta veća kod pacijenata na hemodijalizi u poređenju sa pacijentima koji imaju očuvanu funkciju bubrega. Nema promena u koncentracijama aktivnog metabolita u plazmi kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i pacijenata na hemodijalizi.

Ni losartan ni njegov aktivni metabolit ne mogu se ukloniti hemodijalizom.

Farmakokinetika kod pedijatrijskih pacijenata

Farmakokinetika losartana ispitivana je kod 50 pedijatrijskih pacijenata sa hipertenzijom uzrasta od >1 mesec do <16 godina, nakon oralne primene losartana u dozi od približno 0,54 do 0,77 mg/kg, jednom dnevno (prosečne doze).

Rezultati su pokazali da u svim starosnim grupama dolazi do formiranja aktivnog metabolita losartana. Farmakokinetički parametri losartana su približno slični nakon oralne primene leka kod odojčadi i male dece, dece predškolskog i školskog uzrasta i adolescenata. Između starosnih grupa postoje značajne razlike u farmakokinetičkim parametrima aktivnog metabolita. Ove razlike su statistički značajne pri poređenju dece predškolskog uzrasta sa adolescentima. Izloženost leku kod odojčadi i male dece je srazmerno visoka.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija opšte farmakologije, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi. U studijama toksičnosti ponovljenih doza, primena losartana je dovela do smanjenja parametara vezanih za crvene krvne ćelije (broj eritrocita, vrednosti hemoglobina i hematokrita), povećanja koncentracije azota iz uree u serumu i povremenog povećanja koncentracije kreatinina u serumu, smanjenja mase srca (bez odgovarajućih histoloških promena) i gastrointestinalnih promena (lezije mukozne membrane, ulceracije, erozije, hemoragije). Kao i za ostale supstance koje direktno deluju 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

Jezgro film tablete:

Celaktoza:

- Laktoza, monohidrat;
- Celuloza prašak;

Skrob, preželatizovan;

Skrob, kukuruzni;

Celuloza, mikrokristalna;

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

Magnezijum-stearat.

Film (obloga) tablete:

Hipromeloza;

Talk;

Propilenglikol;

Titan-dioksid.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVdC//Alu blister sa 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

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

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD
Jurija Gagarina 26/V/II
Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 003591619 2025

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

Datum prve dozvole: 22.03.2010
Datum obnove dozvole: 07.07.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2026.