

САЖЕТАК КАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКА

1. ИМЕ ЛЕКА

LOTAR[®], 50 mg, филм таблете
LOTAR[®], 100 mg, филм таблете

ИНН: losartan

2. КВАЛИТАТИВНИ И КВАНТИТАТИВНИ САСТАВ

LOTAR, 50 mg, филм таблете:

Једна филм таблета садржи 50 mg лосартан-калијума.

Помоћна супстанца са потврђеним дејством: једна филм таблета садржи 35.10 mg лактозе, монохидрат.

LOTAR, 100 mg, филм таблете:

Једна филм таблета садржи 100 mg лосартан-калијума.

Помоћна супстанца са потврђеним дејством: једна филм таблета садржи 70.20 mg лактозе, монохидрат.

За листу свих помоћних супстанци, видети одељак 6.1.

3. ФАРМАЦЕУТСКИ ОБЛИК

- Филм таблета

LOTAR, 50 mg, филм таблете:

Беле, округле, биконвексне филм таблете са подеоном линијом на једној страни.

Таблета се може поделити на једнаке дозе.

LOTAR, 100 mg, филм таблете:

Светложуте, округле, биконвексне филм таблете са подеоном линијом на једној страни.

Подеона линија служи само да олакша ломљење да би се лек лакше прогутао, а не за поделу на једнаке дозе.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАЦИ

4.1. Терапијске индикације

- Терапија есенцијалне хипертензије код одраслих, деце и адолесцената узраста 6 до 18 година.
- Терапија болести бубрега код одраслих пацијената са хипертензијом и *diabetes mellitus*-ом тип 2 код којих је протеинурија $\geq 0,5$ g/дан, као део антихипертензивне терапије (видети одељке 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).
- Терапија хроничне срчане инсуфицијенције код одраслих пацијената када примена инхибитора ангиотензин конвертујућег ензима (АСЕ) није погодна због неподношљивости, посебно кашља, или је присутна контраиндикација. Пацијенти са срчаном инсуфицијенцијом који су стабилизовани АСЕ инхибитором не треба да се пребацују на лосартан. Пацијенти треба да имају ејекциону фракцију леве коморе $\leq 40\%$ и треба да буду клинички стабилни и на успостављеном терапијском режиму за хроничну срчану инсуфицијенцију.

• Смањење ризика од možданог удара код одраслих пацијената са хипертензијом и хипертрофијом леве коморе потврђеном на ЕКГ-у (видети одељак 5.1 LIFE-студије, *Утицај ране припадности*).

4.2. Дозирање и начин примене

Дозирање

Хипертензија

Уобичајена почетна доза и доза одржавања код већине пацијената је 50 mg једном дневно. Максимални антихипертензивни ефекат се постиже после 3-6 недеља од почетка терапије. Неки пацијенти могу имати додатну корист повећањем дозе на 100 mg, једном дневно (ујутру). Лосартан се може примењивати са другим антихипертензивним лековима, посебно са диуретицима (нпр. хидрохлортиазидом) (видети одељке 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Пацијенти са хипертензијом и дијабетесом тип 2 и протеинуријом $\geq 0,5$ g/дан

Уобичајена почетна доза је 50 mg дневно. Доза се може повећати на 100 mg једном дневно у зависности од вредности крвног притиска после месец дана од почетка терапије. Лек LOTAR се може применити са другим антихипертензивним лековима (нпр. диуретици, блокатори калцијумских канала, алфа или бета блокатори и антихипертензивни са централним дејством) (видети одељке 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1) као и са инсулином и другим често примењиваним хипогликемијским лековима (нпр. деривати сулфонилуреје, глитазони и инхибитори гликозидазе).

Срчана инсуфицијенција

Уобичајена почетна доза лосартана код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом је 12,5 mg једном дневно.* Доза треба да се титрира у интервалима од недељу дана (12,5 mg дневно, 25 mg дневно, 50 mg дневно, 100 mg дневно, до максималне дозе 150 mg једном дневно) у зависности од тога како пацијент подноси терапију.

**Применом лека LOTAR није могуће постићи дозу од 12,5 mg. Потребно је користити доступне лекове одговарајуће јачине.*

Смањење ризика од možданог удара код хипертензивних пацијената са хипертрофијом леве коморе потврђене на ЕКГ-у

Уобичајена почетна доза је 50 mg лосартана једном дневно. У зависности од вредности крвног притиска, може се додати мала доза хидрохлортиазида и/или се може повећати доза лека LOTAR на 100 mg једном дневно.

Посебне популације

Пацијенти са смањеним интраваскуларним волуменом

Код пацијената са смањеним интраваскуларним волуменом (нпр. код оних на терапији високим дозама диуретика), треба размотрити почетну дозу од 25 mg једном дневно (видети одељак 4.4).

Пацијенти са оштећеном функцијом бубрега и пацијената на хемодијализи

Није потребно прилагођавање почетне дозе код пацијената са оштећеном функцијом бубрега и пацијената на хемодијализи.

Пацијенти са оштећеном функцијом јетре

Треба размотрити примену мање дозе код пацијената са оштећеном функцијом јетре у анамнези.

Не постоје клиничка искуства код пацијената са тешким оштећењем функције јетре. Због тога је лосартан контраиндикован код пацијената са тешким оштећењем функције јетре (видети одељке 4.3 и 4.4).

Педијатријска популација

Деца узраста од 6 месеци - млађа од 6 година

Безбедност и ефикасност лека код деце узраста од 6 месеци до млађе од 6 година нису установљене. Тренутно расположиви подаци су описани у одељцима 5.1 и 5.2, али се не могу дати препоруке за дозирање.

Деца од 6 до 18 година

Препоручена доза за пацијенте телесне масе веће од 20 kg, а мање од 50 kg, који могу да прогутају таблету је 25 mg једном дневно (у посебним случајевима доза се може повећати на максимално 50 mg једном дневно). Дозу је потребно прилагодити у зависности од терапијског одговора.

Код пацијената са телесном масом већом од 50 kg, уобичајена доза је 50 mg једном дневно. У посебним случајевима доза се може повећати до највише 100 mg једном дневно. Дозе веће од 1,4 mg/kg (или веће од 100 mg) дневно нису испитиване у педијатријској популацији.

Лосартан се не препоручује код деце млађе од 6 година, јер постоје само ограничени подаци о примени у овој популацији.

Не препоручује се примена лосартана код деце са вредностима гломеруларне филтрације < 30 mL/ min /1,73m², јер не постоје доступни подаци о примени у овој популацији пацијената (видети такође одељак 4.4).

Такође, не препоручује се примена лосартана код деце са оштећеном функцијом јетре (видети такође одељак 4.4).

Старији пацијенти

Иако је потребно размотрити почетну дозу од 25 mg код пацијената старијих од 75 година, прилагођавање дозе обично није неопходно код старијих пацијената.

Начин примене

Орална употреба

Таблету треба прогутати са довољном количином воде.

Лек LOTAR се може узимати са или без хране.

4.3. Контраиндикације

- Преосетљивост на активну супстанцу или на било коју од помоћних супстанци наведених у одељку 4.4 и 6.1.
- Други и трећи триместар трудноће (видети одељке 4.4 и 4.6).
- Тешко оштећење функције јетре.
- Истовремена примена лосартана са лековима који садрже алискирен контраиндикована је код пацијената са *diabetes mellitus*-ом или оштећењем функције бубрега (GFR < 60 mL/min/1,73 m²) (видети одељке 4.5 и 5.1).

4.4. Посебна упозорења и мере опреза при употреби лека

Преосетљивост

Ангиоедем. Пацијенти који су имали ангиоедем у историји болести (оток лица, усана, ждрела и/или језика) треба пажљивије да се посматрају (видети одељак 4.8).

Хипотензија и дисбаланс електролита/течности

Симптоматска хипотензија, посебно после прве дозе и после повећања дозе, може да се јави код пацијената код којих је смањен волумен течности и/или натријума услед интензивне диуретске терапије, смањеног уноса соли путем хране, дијареје или повраћања. Ова стања треба да се коригују пре примене лосартана, или треба применити мању почетну дозу (видети одељак 4.2). Ово се такође односи и на децу узраста од 6 до 18 година.

Дисбаланс електролита

Треба нагласити да је дисбаланс електролита чест код пацијената са оштећеном функцијом бубрега, удруженом или не са дијабетесом. У клиничкој студији спроведеној на пацијентима са дијабетесом тип 2 и нефропатијом, инциденца хиперкалемије је била већа у групи која је узимала лосартан у односу на плацебо групу (видети одељак 4.8). Због тога је потребно пажљиво пратити концентрацију калијума у плазми као и клиренс креатинина, посебно код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом и клиренсом креатинина који је између 30-50 mL/min. Истовремена примена лосартана са диуретицима који штеде калијум, суплементима калијума, заменама за соли са калијумом или другим лековима који могу повећати концентрацију калијума у серуму (нпр. лекови који садрже триметоприм) није препоручљива (видети одељак 4.5).

Оштећење функције јетре

На основу фармакокинетичких података који показују значајно повећање концентрације лосартана у плазми код пацијената са цирозом јетре, мање дозе лека треба размотрити код пацијената са оштећеном функцијом јетре у анамнези. Не постоје терапијска искуства са применом лосартана код пацијената са тешким оштећењем функције јетре. Због тога се лосартан не сме примењивати код пацијената са тешким оштећењем функције јетре (видети одељке 4.2, 4.3 и 5.2).

Лосартан се не препоручује код деце са оштећењем функције јетре (видети одељак 4.2).

Оштећење функције бубрега

Као последица инхибиције ренин-ангиотензин система, пријављене су промене бубрежне функције укључујући бубрежну инсуфицијенцију (посебно код пацијената чија ренална функција зависи од система ренин-ангиотензин-алдостерон као што су они са тешком срчаном инсуфицијенцијом или постојећом реналном дисфункцијом). Као и код других лекова који утичу на ренин-ангиотензин-алдостерон систем, повећање урее у крви и креатинина у серуму је пријављено и код пацијената са билатералном стенозом реналне артерије или стенозом артерије у једином бубрегу; ове промене у бубрежној функцији могу бити реверзибилне по прекиду терапије. Лосартан треба примењивати обазриво код пацијената са билатералном стенозом реналне артерије или стенозом артерије јединог бубрега.

Примена код педијатријских пацијената са оштећењем функције бубрега

Лосартан се не препоручује код деце са гломеруларном филтрацијом $< 30\text{mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$, јер не постоје доступни подаци (видети одељак 4.2).

Ренална функција треба редовно да се прати у току лечења лосартаном јер може доћи до погоршања. То се посебно односи на то када се лосартан даје у стањима која могу да доведу до погоршања бубрежне функције (повишена телесна температура, дехидратација).

Истовремена примена лосартана и АСЕ инхибитора може ослабити бубрежну функцију. Због тога се истовремена примена не препоручује (видети одељак 4.5).

Трансплантација бубрега

Не постоје искуства код пацијената са недавном трансплантацијом бубрега.

Примарни хипералдостеронизам

Пацијенти са примарним алдостеронизмом генерално не реагују на антихипертензивне лекове који делују преко инхибиције система ренин-ангиотензин. Због тога се не препоручује употреба лосартана.

Коронарна болест срца и цереброваскуларна болест

Као и код свих антихипертензива, превелико смањење крвног притиска код пацијената са исхемијским кардиоваскуларним и цереброваскуларним болестима може да доведе до инфаркта миокарда или можданог удара.

Срчана инсуфицијенција

Код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом, са или без оштећења функције бубрега, као и код других лекова који делују на ренин-ангиотензин систем, постоји ризик од тешке артеријске хипотензије, и (често акутног) оштећења функције бубрега.

Нема довољно терапијског искуства са применом лосартана код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом и истовременим тешким оштећењем функције бубрега, код пацијената са тешком срчаном инсуфицијенцијом (NYHA класа IV) као и код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом и симптоматским срчаним аритмијама које угрожавају живот. Због тога лосартан треба да се примењује са опрезом код ових група пацијената. Комбинација лосартана са бета-блокатором треба да се користи са опрезом (видети одељак 5.1).

Стеноза аортне и митралне валвуле, опструктивна хипертрофична кардиомиопатија

Као и код других вазодилатора, потребан је посебан опрез код пацијената са аортном и митралном стенозом или опструктивном хипертрофичном кардиомиопатијом.

Трудноћа

У току трудноће не треба започињати терапију лосартаном. Уколико се продужење терапије не сматра неопходним, пацијенткиње које планирају трудноћу треба да се пребаце на алтернативну антихипертензивну терапију која има добро утврђен безбедносни профил током примене у трудноћи. Када се утврди трудноћа, терапија лосартаном треба одмах да се прекине и ако је неопходно започне са алтернативном терапијом (видети одељке 4.3. и 4.6.).

Остала упозорења и мере опреза

Као што је запажено и у случају АСЕ инхибитора, лосартан и други ангиотензин антагонисти су мање ефикасни у смањењу крвног притиска код популације црне расе у односу на друге популације, вероватно због веће преваленце пацијената са ниским вредностима ренина у овој групи хипертоничара.

Двострука блокада ренин-ангиотензин-алдостерон система (РААС)

Постоје докази да истовремена примена АСЕ инхибитора, блокатора ангиотензин II рецептора или алискирена повећава ризик од хипотензије, хиперкалемије и смањене бубрежне функције (укључујући акутну инсуфицијенцију бубрега). Двострука блокада РААС-а комбинованом применом АСЕ инхибитора, блокатора ангиотензин II рецептора или алискирена се стога не препоручује (видети одељке 4.5 и 5.1).

Ако се терапија двоструком блокадом сматра апсолутно нужном, сме се само спроводити под надзором специјалисте и уз пажљиво праћење бубрежне функције, електролита и крвног притиска.

АСЕ инхибиторе и блокаторе ангиотензин II рецептора не треба примењивати истовремено код пацијената са дијабетесном нефропатијом.

Помоћне супстанце

Лек садржи лактозу. Пацијенти са ретким наследним обољењем интолеранције на галактозу, недостатком лактазе или глукозно-галактозном малапсорпцијом, не смеју користити овај лек.

Овај лек садржи мање од 1 mmol натријума (23 mg) по једној филм таблети, тј. 'суштински је без натријума'.

4.5. Интеракције са другим лековима и друге врсте интеракција

Други антихипертензивни могу да појачају хипотензивно дејство лосартана. Истовремена примена са другим лековима који могу да доведу до хипотензије као нежељене реакције (као што су трициклични антидепресиви, антипсихотици, баклофен и амифостин) може да повећа ризик од хипотензије.

Лосартан се углавном метаболише преко цитохром P450 (CYP) 2C9 до активног карбокси-киселог метаболита. У клиничкој студији је показано да флуконазол (инхибитор CYP2C9) смањује појаву активног метаболита за скоро 50%. Утврђено је да је истовремена примена лосартана и рифампицина (индуктор метаболичких ензима) довела до смањења концентрације

активног метаболита у плазми за 40%. Клинички значај ове појаве је непознат. Није примећена разлика у расположивости приликом истовремене примене са флувастатином (слаб инхибитор CYP2C9).

Као и са другим лековима који блокирају ангиотензин II или његово дејство, истовремена примена са другим лековима који штеде калијум (нпр. диуретици који штеде калијум: амилорид, триамтерен, спиронолактон) или могу да повећају концентрацију калијума (нпр. хепарин, лекови који садрже триметоприм), суплементи калијума или замена за со која садржи калијум може довести до повећања концентрације калијума у серуму. Не препоручује се истовремена примена.

Пријављено је реверзибилно повећање концентрација литијума у серуму и токсичност код истовремене примене литијума и АСЕ инхибитора. У веома ретким случајевима је исто било пријављено и са антагонистима ангиотензин II рецептора. Истовремена примена литијума и лосартана захтева опрез. Ако је ова комбинација ипак неопходна, потребно је пратити концентрацију литијума у серуму током истовремене примене.

Истовремена примена ангиотензин II антагониста са НСАИЛ (нпр. селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилна киселина у антиинфламаторним дозама и неселективни НСАИЛ), може да доведе до слабијег антихипертензивног дејства. Истовремена примена ангиотензин II антагониста или диуретика и НСАИЛ може довести до повећања ризика од погоршања бубрежне функције, уз развој акутне бубрежне инсуфицијенције, повећања концентрације калијума у серуму, посебно код пацијената са претходно ослабљеном бубрежном функцијом. Комбинација треба да се примењује пажљиво, посебно код старијих пацијената. Пацијенте треба адекватно хидрирати и треба пажљиво пратити бубрежну функцију на почетку истовремене примене, као и периодично након тога.

Подаци из клиничких студија су показали да је двострука блокада ренин-ангиотензин-алдостерон система (РААС) комбинованом применом АСЕ инхибитора, блокатора ангиотензин II рецептора или алискирена повезана са већом учесталошћу нежељених догађаја као што су хипотензија, хиперкалемија и оштећење функције бубрега (укључујући акутну инсуфицијенцију бубрега) у поређењу са применом само једног лека који делује на РААС (видети одељке 4.3, 4.4 и 5.1).

Сок од грејпфрута садржи компоненте које инхибирају ензиме CYP450 и могу смањити концентрацију активног метаболита лосартана што може смањити терапијски ефекат.

Потребно је избегавати конзумацију сока од грејпфрута приликом узимања лосартан таблета.

4.6. Плодност, трудноћа и дојење

Трудноћа

Примена лосартана се не препоручује у току првог триместра трудноће (видети одељак 4.4). Примена лосартана је контраиндикована у току другог и трећег триместра трудноће (видети одељке 4.3 и 4.4).

Епидемиолошки подаци који се односе на тератогеност после примене АСЕ инхибитора у току првог триместра трудноће нису били убедљиви; међутим, повећање ризика се не може искључити. Иако не постоје контролисани епидемиолошки подаци о ризику код примене инхибитора ангиотензин II рецептора, сличан ризик може да постоји и код ове групе лекова. Уколико терапија инхибиторима ангиотензин II рецептора није неопходна, пацијенткиње које планирају трудноћу треба да се пребаце на алтернативну антихипертензивну терапију која има добро утврђен безбедносни профил током примене у трудноћи. Када се утврди трудноћа, терапију лосартаном треба одмах обуставити и ако је потребно, започети алтернативну терапију.

Познато је да излагање инхибиторима ангиотензин II рецептора у току другог и трећег триместра индукује фетотоксичност (смањена бубрежна функција, олигохидроамнион,

ретардација осификације лобање) и неонатална токсичност (бубрежна инсуфицијенција, хипотензија, хиперкалемија) (видети такође одељак 5.3).

Ако се лосартан примењује у другом триместру трудноће, препоручује се ултразвучни преглед бубрежне функције и лобање.

Новорођенчад чије мајке су узимале лосартан треба да се интензивно прате због хипотензије (видети такође одељке 4.3 и 4.4).

Дојење

Због тога што нема података у вези примене лосартана током дојења, не препоручује се његова примена, већ примена алтернативних лекова, са боље утврђеним безбедносним профилем током дојења, посебно код новорођенчета и превремено рођеног детета.

4.7. Утицај лека на способност управљања возилима и руковања машинама

Студије о утицају лосартана на способност управљања возилима и руковања машинама нису спроведене. Међутим, приликом управљања возилима и руковања машинама треба имати на уму да се вртоглавица или поспаност могу повремено јавити током примене антихипертензивне терапије, нарочито у почетку терапије или после повећања дозе.

4.8. Нежељена дејства

Лосартан је процењиван у клиничким студијама на следећи начин:

- У контролисаној клиничкој студији на > 3000 одраслих пацијената старости 18 и више година са есенцијалном хипертензијом.
- У контролисаној клиничкој студији на 177 хипертензивних педијатријских пацијената узраста од 6 до 16 година.
- У контролисаној клиничкој студији на > 9000 хипертензивних пацијената старости од 55 до 80 година са хипертрофијом леве коморе (видети студију LIFE одељак 5.1).
- У контролисаној клиничкој студији на > 7700 одраслих пацијената са хроничном срчаном инсуфицијенцијом (видети студије ELITE I, ELITE II и HEAAL, одељак 5.1).
- У контролисаној клиничкој студији на >1500 пацијената са дијабетесом тип 2 и протеинуријом, старости 31 годину и више (видети студију RENAAL, одељак 5.1).

У овим клиничким студијама, најчешћа нежељена реакција је била вртоглавица.

Нежељене реакције су наведене према следећим категоријама учесталости:

Веома често ($\geq 1/10$); често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); повремено ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); ретко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); веома ретко ($< 1/10000$), непознато (не може се проценити на основу доступних података).

Табела 1. Учесталост нежељених реакција у плацебо-контролисаним клиничким и постмаркетиншким испитивањима

Нежељена реакција	Учесталост нежељених реакција према индикацији				Остало
	Хипертензија	Хипертензивни пацијенти са хипертрофијом леве коморе	Хронична срчана инсуфицијенција	Хипертензија и дијабетес тип 2 са бубрежном болешћу	
Поремећаји крви и лимфног система					
анемија			Често		Непозната учесталост
тромбоцитопенија					Непозната учесталост
Поремећаји имунског система					

реакције преосетљивости, анафилактичка реакција, ангиоедем*, и васкулитис **					Ретко
<u>Психијатријски поремећаји</u>					
депресија					Непозната учесталост
<u>Поремећаји нервног система</u>					
вртоглавица	Често	Често	Често	Често	
сомноленција	Повремено				
главобоља	Повремено		Повремено		
поремећаји сна	Повремено				
парестезија			Ретко		
мигрена					Непозната учесталост
дисгеузија					Непозната учесталост
<u>Поремећаји уха и лабиринта</u>					
вертиго	Често	Често			
тинитус					Непозната учесталост
<u>Кардиолошки поремећаји</u>					
палпитације	Повремено				
ангина пекторис	Повремено				
синкопа			Ретко		
атријална фибрилација			Ретко		
цереброваскуларни догађај			Ретко		
<u>Васкуларни поремећаји</u>					
(ортостатска) хипотензија (укључујући дозно зависне ортостатске ефекте)	Повремено		Често	Често	
<u>Респираторни, торакални и медијастинални поремећаји</u>					
диспнеа			Повремено		
кашаљ			Повремено		Непозната учесталост
<u>Гастроинтестинални поремећаји</u>					
абдоминални бол	Повремено				
опстипација	Повремено				
дијареја			Повремено		Непозната учесталост
мучнина			Повремено		
повраћање			Повремено		
<u>Хепатобилијарни поремећаји</u>					
панкреатитис					Непозната учесталост
хепатитис					Ретко
поремећаји функције јетре					Непозната учесталост
<u>Поремећаји коже и поткожног ткива</u>					
уртикарија			Повремено		Непозната учесталост

пруритус			Повремено		Непозната учесталост
осип	Повремено		Повремено		Непозната учесталост
фотосензитивност					Непозната учесталост
<u>Поремећаји мишићно-коштаног система и везивног ткива</u>					
мијалгија					Непозната учесталост
артралгија					Непозната учесталост
рабдомиолиза					Непозната учесталост
<u>Поремећаји бубрега и уринарног система</u>					
оштећење функције бубрега			Често		
ренална инсуфицијенција			Често		
<u>Поремећаји репродуктивног система и дојки</u>					
еректилна дисфункција/импотенција					Непозната учесталост
<u>Општи поремећаји и реакције на месту примене</u>					
астенија	Повремено	Често	Повремено	Често	
умор	Повремено	Често	Повремено	Често	
едем	Повремено				
слабост					Непозната учесталост
<u>Испитивања</u>					
хиперкалемија	Често		Повремено [†]	Често [‡]	
повећана вредност аланин аминотрансферазе (ALT) [§]	Ретко				
повећање концентрације урее у крви, креатинина у серуму и калијума у серуму			Често		
хипонатремија					Непозната учесталост
хипогликемија				Често	

*укључујући оток ларинкса, глотиса, лица, усана, ждрела и/или језика (који изазива опструкцију дисајних путева); код неких од ових пацијената ангиоедем је пријављен у прошлости у вези примене других лекова, укључујући АСЕ инхибиторе

**укључујући *Henoch-Schönlein* пурпуру

|| посебно код пацијената са интраваскуларном деплецијом, нпр. пацијенти са тешком срчаном инсуфицијенцијом или на терапији великим дозама диуретика

[†] често код пацијената који су добили дозу од 150 mg уместо од 50 mg

[‡] У клиничкој студији спроведеној код пацијената са дијабетесом тип 2 и нефропатијом, код 9,9% пацијената лечених лосартаном је дошло до развоја хиперкалемије >5,5 mmol/L и код 3,4% пацијената на плацебу

[§] обично се решава престанком терапије

Следеће додатне нежељене реакције су се јављале чешће код пацијената који су добијали лосартан у односу на оне који су добијали плацебо (непозната учесталост): бол у леђима, инфекције уринарног тракта и симптоми слични грипу.

Поремећаји бубрега и уринарног сиситема:

Као последица инхибиције ренин-агиотензин-алдостерон система могу да се јаве промене у бубрежној функцији, укључујући бубрежну инсуфицијенцију код пацијената са ризиком; ове промене су реверзибилне, јер се повлаче по укидању терапије (видети одељак 4.4).

Педијатријска популација

Профил нежељених реакција код педијатријских пацијената је сличан ономе код одраслих пацијената. Подаци у педијатријској популацији су ограничени.

Пријављивање нежељених реакција

Пријављивање сумњи на нежељене реакције после добијања дозволе за лек је важно. Тиме се омогућава континуирано праћење односа користи и ризика лека. Здравствени радници треба да пријаве сваку сумњу на нежељене реакције на овај лек Агенцији за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС):

Агенција за лекове и медицинска средства Србије
Национални центар за фармаковигиланцу
Војводе Степе 458, 11221 Београд
Република Србија
факс: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Предозирање

Симптоми

Доступни су ограничени подаци везани за предозирање код људи. Највероватније манифестације предозирања су хипотензија и тахикардија. Брадикардија се може јавити као последица стимулације парасимпатикуса (вагуса).

Терапија

Уколико се јави симптоматска хипотензија, потребно је применити супортивну терапију. Мере зависе од времена када је лек узет као и од врсте и тежине симптома. Прво треба стабилизovati кардиоваскуларни систем. После оралне примене, индикована је примена довољне дозе активног угља. Затим је потребно пажљиво праћење виталних параметра, који треба да се коригују према потреби.

Ни лосартан ни његов активни метаболит не могу да се уклоне хемодијализом.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАЦИ

5.1. Фармакодинамски подаци

Фармакотерапијска група: Лекови који делују на ренин-ангиотензин систем; антагонисти рецептора ангиотензина II, монокомпонентни
АТЦ шифра: C09CA01

Механизам дејства

Лосартан је синтетски орални антагонист ангиотензин II (AT₁ тип) рецептора. Ангиотензин II, као потентни вазоконстриктор, је примарно активни хормон ренин-ангиотензин система и

битна одредница патофизиологије хипертензије. Ангиотензин II се везује за AT₁ рецептор који је присутан у многим ткивима (нпр. глатки мишићи крвних судова, надбубрежна жлезда, бубрези и срце) и подстиче неколико важних биолошких дејстава, укључујући вазоконстрикцију и ослобађање алдостерона. Ангиотензин II такође стимулише пролиферацију глатких мишићних ћелија.

Лосартан селективно блокира AT₁ рецептор. *In vitro* и *in vivo* лосартан и његов фармаколошки активан карбоксилни метаболит Е-3174 блокирају сва физиолошка дејства ангиотензина II, независно од порекла или пута његове синтезе.

Лосартан не испољава агонистичко дејство и не блокира друге хормонске рецепторе или јонске канале важне у регулацији кардиоваскуларне функције. Лосартан не инхибира АСЕ (кининаза II), ензим који разграђује брадикинин. Последице, не потенцирају се нежељена дејства изазвана брадикинином.

Током примене лосартана, отклањање механизма негативне повратне спреге ангиотензин II на секрецију ренина доводи до повећане активности ренина у плазми (ПРА). Повећање ПРА доводи до повећања ангиотензина II у плазми. Упркос овим повећањима, антихипертензивна активност и смањење концентрације алдостерона у плазми се одржава, што указује на ефикасну блокаду рецептора за ангиотензин II. По прекиду терапије лосартаном, ПРА и вредности ангиотензина II се у року од три дана враћају на почетне вредности.

Лосартан и његов активни метаболит имају већи афинитет за AT₁-рецептор него за AT₂-рецептор. Активни метаболит је 10-40 пута активнији од лосартана у истим количинама.

Клиничка ефикасност и безбедност

Студије код пацијената са хипертензијом

У контролисаним клиничким студијама, примена лосартана једном дневно код пацијената са благом до умереном есенцијалном хипертензијом је довела до статистички значајног смањења систолног и дијастолног крвног притиска. Мерење крвног притиска 24-сата после узимања лека упоређено са крвним притиском након 5-6 сати после узимања, показало је смањење крвног притиска током 24 сата; природни дневни ритам остаје очуван. Смањење крвног притиска на крају дозног интервала је износило 70-80% ефекта који се види 5-6 сати после узимања дозе.

Прекид терапије лосартаном код хипертензивних пацијената није доводио до наглог скока крвног притиска (*rebound* феномен). Упркос значајном смањењу крвног притиска, лосартан није имао клинички значајано дејство на срчану фреквенцију.

Лосартан је подједнако ефикасан код мушкараца и жена, као и код млађих (млађих од 65 година) и старијих хипертензивних пацијената.

LIFE-студија

LIFE студија (енгл. *Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension*, LIFE) је била рандомизована, троструко слепа, активно контролисана студија на 9193 хипертензивних пацијената старости од 55 до 80 година са хипертрофијом леве коморе документованом на ЕКГ-у. Пацијенти су били рандомизовани на групу која је добијала лосартан 50 mg једном дневно или ателолол 50 mg једном дневно. Уколико није постигнута циљна вредност крвног притиска (< 140/90 mmHg), прво је додаван хидрохлоротиазид (12,5 mg), а по потреби је доза лосартана и ателолола повећавана до 100 mg једном дневно. Остали антихипертензивни, са изузетком АСЕ инхибитора, ангиотензин II антагониста или бета блокатора су додавани по потреби да би се постигле циљне вредности крвног притиска.

Студија је трајала 4,8 година.

Примарни параметар праћења (енгл. *primary endpoint*) је био одређивање кардиоваскуларног морбидитета и морталитета мерено кроз смањење комбиноване инциденце кардиоваскуларне

смрти, можданог удара и инфаркта миокарда. Крвни притисак је био значајно смањен до сличних вредности у обе групе. Терапија лосартаном је имала као резултат смањење ризика од 13% ($p=0,021$, 95% интервал поузданости 0,77-0,98) у поређењу са терапијом атенололом код пацијената који су достигли примарни параметар праћења. То је постигнуто углавном захваљујући редукцији инциденце можданог удара. Терапија лосартаном је смањила ризик од можданог удара за 25% у односу на атенолол ($p=0,001$ 95% интервал поузданости 0,63-0,89). Стопе кардиоваскуларне смртности и инфаркта миокарда се нису значајно разликовале између терапијских група.

Pаса

У LIFE студији пацијенти црне расе лечени лосартаном су имали већи ризик од примарног комбинованог параметра праћења, тј. кардиоваскуларног догађаја (нпр. инфаркт миокарда, кардиоваскуларна смрт) и посебно од можданог удара у односу на пацијенте црне расе лечене атенололом. Због тога се резултати добијени упоређивањем лосартана и атенолола у LIFE студији везани за кардиоваскуларни морбидитет/морталитет не односе на пацијенте црне расе са хипертензијом и хипертрофијом леве коморе.

RENAAL студија

Смањење примарних параметара праћења код инсулин независног дијабетес мелитуса (NIDDM) са антагонистом рецептора ангиотензина II лосартаном RENAAL студија (енгл. *The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan, RENAAL*) је била контролисана клиничка студија спроведена у више земаља света код 1513 пацијената са дијабетесом тип 2 и протеинуријом, са или без хипертензије. Лосартан је даван 751 пацијенту.

Циљ студије је био да се поред користи од смањења крвног притиска, покаже нефропротективно дејство лосартан-калијума.

Пацијенти са протеинуријом и вредностима креатинина у серуму 1,3 – 3,0 mg/dL су били рандомизовани да добијају дозу од 50 mg лосартана једном дневно, по потреби са титрирањем дозе како би се постигао адекватан одговор крвног притиска, или плацебо, поред конвенционалне антихипертензивне терапије која је искључивала ACE инхибиторе и ангиотензин II антагонисте.

Истраживачи су добили инструкције да титрирају испитивани лек до 100 mg дневно по потреби; 72% пацијената је узимало 100 mg дневно током већег дела времена. Други антихипертензивни (диуретици, антагонисти калцијума, алфа и бета блокатори и антихипертезивни са централним дејством) били су дозвољени као додатна терапија у зависности од потребе у обе групе. Пацијенти су праћени и до 4,6 година (3,4 година у просеку).

Примарни параметар праћења у студији је био комбинован и састојао се од двоструког повећања креатинина у серуму, терминалне фазе бубрежне инсуфицијенције (потреба за дијализом или трансплантацијом) или смрти.

Резултати су показали да је терапија лосартаном (327 догађаја) у поређењу са плацебом (359 догађаја), довела до смањења ризика за 16,1% ($p = 0,022$) код одређеног броја пацијената који достижу примарни комбиновани параметар праћења. За следеће индивидуалне и комбиноване компоненте примарног параметра праћења, резултати су показали значајно смањење ризика у групи пацијената која је примала лосартан: 25,3% смањење ризика од двоструког повећања креатинина у серуму ($p = 0,006$), 28,6% смањење ризика од терминалне фазе бубрежне инсуфицијенције ($p = 0,002$), 19,9% смањење ризика од терминалне фазе бубрежне инсуфицијенције или смрти ($p = 0,009$), 21,0% смањење ризика за двоструко повећање креатинина у серуму или терминалне фазе бубрежне инсуфицијенције ($p = 0,01$).

Укупан морталитет од свих узрока се није значајно разликовао међу испитиваним терапијским групама. У овој студији лосартан се углавном добро подносио, као што је показано стопом прекида терапије због нежељених реакција у односу на плацебо групу.

HEAAL студија

HEAAL студија (енгл. *The Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan*, HEAAL) је била контролисана клиничка студија, спроведена широм света код 3834 пацијента узраста од 18 до 98 година, са срчаном инсуфицијенцијом (NYHA класа II-IV) који су били интолерантни на примену АСЕ инхибитора. Пацијенти су били рандомизовани да примају или 50 mg лосартана једном дневно или 150 mg лосартана, на основу историје о употреби конвенционалне терапије без АСЕ инхибитора.

Пацијенти су праћени дуже од 4 године (медијана 4,7 година). Примарни параметар праћења у студији је био комбиновани параметар праћења од свих узрока смрти или хоспитализације због срчане инсуфицијенције.

Резултати су показали да је лечење са 150 mg лосартана (828 догађаја) у поређењу са 50 mg лосартана (889 догађаја) довело до смањења ризика од 10,1% ($p=0,027$ 95% CI 0,82-0,99) у броју пацијената који су достигли комбиновани примарни параметар праћења. Ово се углавном односило на смањење инциденце хоспитализације због срчане инсуфицијенције. Терапија са 150 mg лосартана је довела до смањења ризика од хоспитализације због срчане инсуфицијенције за 13,5% у односу на терапију са 50 mg лосартана ($p=0,025$ 95% CI 0,76-0,98). Стопа смртности од било ког узрока није била значајно различита између две терапијске групе. Оштећење бубрежне функције, хипотензија, и хиперкалемија су били чешћи у групи која је узимала 150 mg лосартана у односу на групу која је узимала 50 mg, али ови нежељени догађаји нису довели до значајно већег броја прекида терапије у групи пацијената који су узимали 150 mg лосартана.

ELITE I и ELITE II студије

У ELITE студији која је спроведена током више од 48 недеља код 722 пацијента са срчаном инсуфицијенцијом (NYHA класа II-IV), није забележена разлика између пацијената третираних лосартаном и оних третираних каптоприлом у односу на примарни параметар праћења - хронична промена бубрежне функције. Запажање из ELITE I студије, где је, у поређењу са каптоприлом, лосартан показао смањен ризик од морталитета, није потврђено у наредној ELITE II студији.

У ELITE II студији лосартан у дози од 50 mg једном дневно (почетна доза од 12,5 mg, повећана до 25 mg, затим до 50 mg једном дневно) је упоређиван са каптоприлом од 50 mg три пута дневно (почетна доза 12,5 mg, повећана до 25 mg и онда до 50 mg три пута дневно). Примарни параметар праћења ове проспективне студије је био морталитет од свих узрока.

У овој студији, 3152 пацијента са срчаном инсуфицијенцијом (NYHA класа II-IV) су праћени скоро две године (медијана: 1,5 година), како би се утврдило да ли је лосартан ефикаснији од каптоприла у смањењу укупног морталитета од свих узрока. Примарни параметар праћења није показао било какву статистички значајну разлику између лосартана и каптоприла у смањењу укупног морталитета од свих узрока.

У обе компаративне (не плацебо контролисане) клиничке студије код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом, подношљивост лосартана је била боља у односу на каптоприл, процењивано на основу знатно мањег броја прекида терапије због нежељених реакција и значајно мање учесталости кашља.

Повећан морталитет је забележен у ELITE II студији у малој подгрупи испитаника (22% свих пацијената са срчаном инсуфицијенцијом), који су узимали бета-блокаторе на почетку испитивања.

Двострука блокада ренин-ангиотензин-алдостерон система (РААС)

Два велика рандомизирана, контролисана испитивања (ONTARGET (енгл. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) и VA NEPHRON-D (енгл. *The*

Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) испитивала су примену комбинације АСЕ инхибитора са блокатором ангиотензин II рецептора.

ONTARGET је била студија спроведена код пацијената са кардиоваскуларном или цереброваскуларном болешћу у анамнези, или са *diabetes mellitus*-ом тип 2 уз доказе оштећења циљних органа. VA NEPHRON-D је била студија код пацијената са *diabetes mellitus*-ом тип 2 и дијабетесном нефропатијом.

Ове студије нису показале никакаво значајано корисно дејство на бубрежне и/или кардиоваскуларне исходе и смртност, а био је уочен повећани ризик од хиперкалемије, акутног оштећења бубрежне функције и/или хипотензије у поређењу са монотерапијом. С обзиром на њихове сличне фармакодинамске особине, резултати су релевантни и за друге АСЕ инхибиторе и блокаторе ангиотензин II рецептора.

АСЕ инхибитори и блокатори ангиотензин II рецептора се стога не би требало истовремено примењивати код пацијената са дијабетесном нефропатијом.

ALTITUDE (енгл. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) је била студија дизајнирана да тестира корист од додавања алискирена стандардној терапији АСЕ инхибитором или блокатором ангиотензин II рецептора код пацијената са *diabetes mellitus*-ом тип 2 и хроничном болешћу бубрега, кардиоваскуларном болешћу или обе. Студија је била превремено прекинута због повећаног ризика од нежељених исхода. Смрт од кардиоваскуларних узрока и мождани удар су нумерички били учесталији у групи која је примала алискирен него у оној која је примала плацебо, а нежељени догађаји и озбиљни нежељени догађаји од значаја (хиперкалемија, хипотензија и бубрежна дисфункција) су били чешће пријављени у групи која је примала алискирен него у оној која је примала плацебо.

Педијатријска популација

Хипертензија у педијатријској популацији

Антихипертензивно дејство лосартана је утврђено у клиничкој студији у коју је укључено 177 хипертензивних педијатријских пацијената од 6 до 16 година старости телесне масе > 20 kg и брзином гломеруларне филтрације > 30 mL / min / 1,73 m². Пацијенти телесне масе > 20 kg а < 50 kg, су примали или 2,5; 25 или 50 mg лосартана дневно а пацијенти телесне масе > 50 kg, су примали 5,50 или 100 mg лосартана дневно. На крају периода од три недеље примене лосартана једном дневно крвни притисак се смањило у зависности од дозе.

У целини, постојао је дозно-зависни терапијски одговор. Однос терапијског одговора и дозе је постао веома очигледан код групе на малим дозама у поређењу са групом на средњим дозама (период I: -6,2 mmHg vs. -11,65 mmHg), али је смањен када се пореде група на средњим дозама са групом на великим дозама (период I: -11,65 mmHg vs. -12,21 mmHg). Најмање испитиване дозе од 2,5 mg и 5 mg које су одговарале просечној дневној дози од 0,07 mg/kg изгледа нису показале стално антихипертензивно дејство.

Ови резултати су потврђени током периода II студије где су пацијенти били рандомизовани да наставе терапију лосартаном или плацебом, после 3 недеље третмана. Разлика у повећању крвног притиска у односу на плацебо је била највећа у групи на средњој дози (6,70 mmHg средња доза vs. 5,38 mmHg велика доза). Повећање најниже вредности ("*trough*") дијастолног крвног притиска је било исто код пацијената који су били на плацебу и код оних који настављају терапију на најнижој дози лосартана у свакој групи, поново сугеришући да најмања доза у свакој групи није имала значајано антихипертензивно дејство.

Дугорочни ефекти лосартана на раст, пубертет и општи развој нису испитивани. Такође није установљена ни дугорочна ефикасност антихипертензивне терапије лосартаном у детињству на смањење кардиоваскуларног морбидитета и морталитета.

Ефекат лосартана на протеинурију процењиван је у 12-недељном плацебо контролисаном и леком контролисаном (амлодипин) клиничком испитивању спроведеном код хипертензивне ($n = 60$) и нормотензивне ($n = 246$) деце са протеинуријом. Протеинурија је дефинисана као однос протеина у урину/креатинин $\geq 0,3$. Хипертензивни пацијенти (узраста од 6 до 18 година) су били рандомизовани да добију или лосартан ($n = 30$) или амлодипин ($n = 30$). Нормотензивни пацијенти (узраста од 1 до 18 година) су били рандомизовани да добију или лосартан ($n = 122$) или плацебо ($n = 124$). Лосартан је примењен у дози од 0,7 mg/kg до 1,4 mg/kg (до максималне дозе од 100 mg на дан). Амлодипин је примењен у дози од 0,05 mg/kg до 0,2 mg/kg (до максималне дозе од 5 mg на дан).

Свеукупно, после 12 недеља лечења, пацијенти који су добијали лосартан показали су статистички значајно смањење протеинурије у односу на почетне вредности за 36% у односу на 1% повећања код плацебо/амлодипин групе ($p \leq 0,001$). Хипертензивни пацијенти који су добијали лосартан показали су смањење протеинурије у односу на почетне вредности од -41,5% (95% CI -29,9; -51,1) у односу на +2,4% (95% CI -22,2; 14,1) код амлодипин групе. Смањење систолног крвног притиска и дијастолног крвног притиска било је веће у групи на лосартану (-5,5/-3,8 mmHg) у односу на групу на амлодипину (-0,1/0,8 mmHg). Код нормотензивне деце мало смањење крвног притиска је забележено у групи на лосартану (-3,7/-3,4 mmHg) у поређењу са плацебо групом. Не постоји значајна корелација између смањења протеинурије и вредности крвног притиска, међутим, могуће је да је смањење крвног притиска делимично одговорно за смањење протеинурије у групи која се лечила лосартаном.

Дугорочни ефекти лосартана код деце са протеинуријом испитивани су у трајању до три године у отвореној фази продужетка исте ове студије у којој је испитивана безбедност лека, а у којој су сви пацијенти који су завршили 12 недеља основне студије били позвани да учествују. Укупно 268 пацијената су укључени у отворену продужену фазу, па су поново рандомизовани на лосартан ($n = 134$) или еналаприл ($n = 134$) и 109 пацијената су имали трајање студије од ≥ 3 година (претходно одређена тачка за прекид студије је ≥ 100 пацијената који су завршили три године периода праћења у периоду продужетка). По процени истраживача, доза лосартана је била од 0,30 mg/kg/дан до 4,42 mg/kg/дан, а доза еналаприла од 0,02 mg/kg/дан до 1,13 mg/kg/дан. Максималне дневне дозе од 50 mg за особе телесне масе мање од 50 kg и 100 mg за особе телесне масе веће од 50 kg нису прекорачене код већег броја пацијената у току фазе продужетка ове студије.

У закључку, резултати овог продужетка студије за испитивање безбедности лека показују да се, лосартан добро подноси и да је довео до одрживог смањења протеинурије без значајних промена у брзини гломеруларне филтрације (GFR) током више од три године. За нормотензивне пацијенте ($n = 205$), у поређењу са лосартаном, еналаприл је имао, нумерички гледано, већи ефекат на протеинурију (-33,0% (95% CI -47,2; -15) vs. -16,6% [95% интервал поверења -34,9; 6,8]) и GFR (9,4 (95% CI 0,4; 18,4) vs. -4,0 (95% CI -13,1; 5,0) mL/min/1,73m²). За хипертензивне пацијенте ($n = 49$), лосартан је имао, нумерички гледано, већи ефекат на протеинурију (-44,5% (95% CI -64,8; -12,4) vs. -39,5% (95% CI -62,5; -2,2)) и на GFR (18,9 (95% CI 5,2; 32,5) vs. -13,4 (95% CI -27,3; 0,6)) mL/min/1,73 m².

Отворено клиничко испитивање за распон доза је спроведено због проучавања безбедности и ефикасности лосартана код педијатријских пацијената са хипертензијом узраста од 6 месеци до 6 година. Укупно 101 пацијент је рандомизован у једну од три групе са различитим почетним дозама лосартана у отвореном испитивању: мала доза од 0,1 mg/kg/дан ($n = 33$), средња доза од 0,3 mg/kg/дан ($n = 34$), или велика доза од 0,7 mg/kg/дан ($n = 34$). Од тог броја, било је 27 одојчади, што је дефинисано као деца узраста од 6 месеци до 23 месеца. Испитивани лек је титриран на следећи дозни ниво у недељама 3, 6 и 9 за пацијенте код којих нису постигнуте циљне вредности крвног притиска и који нису добијали максималну дозу лосартана (1,4 mg/kg/дан, а да не пређу 100 mg/дан).

Од 99 пацијената на терапији испитиваним леком, 90 (90,9%) пацијената је наставило студију праћења са посетама лекару на свака 3 месеца. Просечно трајање терапије било је 264 дана.

У закључку, просечно смањење крвног притиска у односу на почетну вредност било је слично у свим терапијским групама (промена вредности систолног крвног притиска после три недеље у односу на почетне вредности је била -7,3, -7,6, односно -6,7 mmHg за групу са ниском, средњом односно великом дозом, тим редоследом; промена вредности дијастолног крвног притиска после три недеље у односу на почетне вредности је била -8,2, -5,1, односно -6,7 mmHg у групи са малом, средњом односно великом дозом, тим редоследом); међутим, није било статистички значајног дозно-зависног терапијског одговора у погледу вредности систолног и дијастолног крвног притиска.

Лосартан, у великим дозама као 1,4 mg/kg, се углавном, добро подноси код деце са хипертензијом узраста од 6 месеци до 6 година након 12 недеља терапије. Укупан безбедносни профил лека је био сличан у свим терапијским групама.

5.2. Фармакокинетички подаци

Ресорпција

Након оралне примене, лосартан се добро ресорбује и подлеже метаболизму првог пролаза, стварајући активне метаболите карбоксилне киселине и друге неактивне метаболите. Системска биорасположивост таблета лосартана је приближно 33%. Средње максималне концентрације лосартана и његовог активног метаболита се постижу за 1 сат, односно 3-4 сата.

Дистрибуција

Лосартан и његов активни метаболит се $\geq 99\%$ везују за протеине плазме, примарно албумин. Волумен дистрибуције лосартана износи 34 литра.

Биотрансформација

Око 14% интравенски или орално примењене дозе лосартана се конвертује у његов активни метаболит. Након оралне и интравенске примене ^{14}C -маркираног лосартан-калијума, циркулишућа радиоактивност у плазми је првенствено приписана лосартану и његовом активном метаболиту. Минимална конверзија лосартана до његовог активног метаболита је забележена код око 1% испитаника.

Поред активног метаболита, формирају се и неактивни метаболити.

Елиминација

Клиренс лосартана у плазми и његовог активног метаболита износи око 600 mL/min, односно 50 mL/min. Ренални клиренс лосартана и његовог активног метаболита износи око 74 mL/min, односно 26 mL/min. Када се лосартан примењује орално, око 4% дозе се излучује непромењено урином, а око 6% у облику активног метаболита, такође урином. Фармакокинетика лосартана и његовог метаболита је линеарна са орално примењеним дозама до 200 mg лосартан-калијума.

Праћењем орално примењеног лосартана, концентрације лосартана и његовог активног метаболита у плазми опадају полиекспоненцијално, са терминалним полувременом елиминације од око 2 сата, односно 6-9 сати. Током једнодневног дозирања од 100 mg ни лосартан, ни активни метаболит се не акумулирају значајно у плазми.

И билијарна и уринарна екскреција доприносе елиминацији лосартана и његових метаболита. Праћењем орално дате дозе/интравенски примењеног ^{14}C -маркираног лосартана код мушкараца, забележена је радиоактивност око 35% / 43% у урину и 58% / 50% у фецесу.

Карактеристике код пацијената

Код старијих хипертензивних пацијената концентрације лосартана и његовог активног метаболита у плазми се не разликују значајно у односу на оне забележене код млађих хипертензивних пацијената.

Код жена са хипертензијом концентрације лосартана у плазми су биле и до два пута веће него код хипертензивних мушкараца, док се концентрације активног метаболита у плазми не разликују између мушкараца и жена.

Код пацијената са благом до умереном, алкохолом индукованом цирозом јетре, концентрације лосартана и његовог активног метаболита у плазми, након оралне примене били су 5 односно 1,7 пута веће него код младих добровољаца мушког пола (видите одељке 4.2 и 4.4).

Концентрације лосартана у плазми се нису мењале код пацијената са клиренсом креатинина изнад 10 mL/min. У односу на пацијенте са нормалном функцијом бубрега, вредност PK за лосартан је око 2 пута већа код пацијената на хемодијализи.

Плазма концентрација активног метаболита се не мења код пацијената са оштећењем функције бубрега или код пацијената на хемодијализи.

Ни лосартан, ни активни метаболит се не могу уклонити хемодијализом.

Фармакокинетика код педијатријских пацијената

Фармакокинетика лосартана је испитана код 50 хипертензивних педијатријских пацијената узраста од > 1 месеца до < 16 година, након оралне примене, једном дневно, дозе од приближно 0,54 до 0,77 mg/kg лосартана (просечна доза).

Резултати су показали да се активни метаболит лосартана формира у свим старосним групама.

Резултати су показали приближно сличне фармакокинетичке параметре лосартана након оралне примене код одојчади и мале деце, деце предшколског узраста, деце школског узраста и адолесцената. Фармакокинетички параметри метаболита су се разликовали у већој мери између старосних група. Када упоређујете децу предшколског узраста и адолесценте ове разлике постају статистички значајне. Изложеност код одојчади/мале деце је била упоредиво висока.

5.3. Претклинички подаци о безбедности лека

Претклинички подаци не указују на посебан ризик при примени лека код људи на основу конвенционалних студија опште фармакологије, генотоксичности и карциногеног потенцијала. У студијама токсичности поновљених доза, примена лосартана индукује смањење параметара везаних за црвена крвна зрнца (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), повећање концентрације азота из урее у серуму и повремено повећање креатинина у серуму, смањење масе срца (без хистолошке корелације) и гастро-интестиналне промене (лезије мукозне мембране, улцерације, ерозије, хеморагије). Као и остале супстанце које директно утичу на ренин-ангиотензин систем, показало се да и лосартан индукује нежељене реакције на касни фетални развој, доводећи до феталне смрти и малформација.

6. ФАРМАЦЕУТСКИ ПОДАЦИ

6.1. Листа помоћних супстанци

Таблетно језгро:

Скроб, прежелатинизован

Натријум-скробгликолат (тип А)

Лактоза, монохидрат

Целулоза, микрокристална

Магнезијум-стеарат

Филм облога таблете:

Хидроксипропилцелулоза

Титан-диоксид (E171)

Гвожђе(III)-оксид, жути (E 172) (само за LOTAR, 100 mg, филм таблете)

6.2. Инкомпатибилност

Није применљиво.

6.3. Рок употребе

3 године.

6.4. Посебне мере опреза при чувању

Овај лек не захтева посебне услове чувања.

6.5. Природа и садржај паковања

LOTAR, 50 mg, филм таблета

Унутрашње паковање је перфорирани PVC/Al блистер који садржи 10 филм таблета.

Спољашње паковање је сложива картонска кутија која садржи 3 перфорирана PVC/Al блистера са по 10 филм таблета (укупно 30 филм таблета) и Упутство за лек.

LOTAR, 100 mg, филм таблета

Унутрашње паковање је перфорирани PVC/Al блистер који садржи 15 филм таблета.

Спољашње паковање је сложива картонска кутија која садржи 2 перфорирана PVC/Al блистера са по 15 филм таблета (укупно 30 филм таблета) и Упутство за лек.

6.6. Посебне мере опреза при одлагању материјала који треба одбацити након примене лека

Сву неискоришћену количину лека или отпадног материјала након његове употребе треба уклонити, у складу са важећим прописима.

7. НОСИЛАЦ ДОЗВОЛЕ

АЛКАЛОИД Д.О.О. БЕОГРАД
Праховска 3, Београд

8. БРОЈЕВИ ПРВЕ ДОЗВОЛЕ И ОБНОВЕ ДОЗВОЛЕ

Број прве дозволе:

LOTAR, 50 mg, филм таблете: 1460/2007/12

LOTAR, 100 mg, филм таблете: 1461/2007/12

Број последње обнове дозволе:

LOTAR, 50 mg, филм таблете: 515-01-02308-22-001

LOTAR, 100 mg, филм таблете: 515-01-02309-22-001

9. ДАТУМ ПРВЕ ДОЗВОЛЕ И ДАТУМ ОБНОВЕ ДОЗВОЛЕ

Датум прве дозволе: 09.07.2007.

Датум последње обнове дозволе: 25.07.2023.

10. ДАТУМ РЕВИЗИЈЕ ТЕКСТА

Јул, 2023.