

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

TENLOP
50 mg
film tablete
losartan

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna TENLOP 50 mg film tableta sadrži: losartan kalija 50 mg.

Pomoćne supstance s poznatim djelovanjem: laktoza monohidrat.

Za spisak svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

TENLOP 50 mg film tablete su bijele boje, okruglog oblika, bikonveksne.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Liječenje esencijalne hipertenzije kod odraslih osoba, te djece i adolescenata u dobi od 6 do 18 godina.
- Liječenje bubrežne bolesti kod odraslih pacijenata sa hipertenzijom i dijabetes melitusom tipa 2, sa pratećom proteinurijom $\geq 0,5$ g/dan, u sklopu antihipertenzivnog liječenja (vidjeti dijelove 4.3., 4.4., 4.5. i 5.1.).
- Smanjenje rizika od moždanog udara kod odraslih pacijenata sa hipertenzijom i hipertrofijom lijeve komore srca koja je elektrokardiografski dokumentirana (vidjeti dio 5.1. Studija LIFE, Rasa).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Hipertenzija

Uobičajena početna doza i doza održavanja za većinu pacijenta iznosi 50 mg, jedanput na dan. Maksimalni antihipertenzivni efekt ostvaruje se 3 do 6 sedmica nakon početka liječenja. Kod nekih pacijenata može se postići dodatna korist povećanjem doze na 100 mg, jedanput na dan (ujutro).

Losartan se može primjenjivati sa drugim antihipertenzivnim lijekovima, posebno sa diureticima (npr. sa hidroklortiazidom) (vidjeti dijelove 4.3., 4.4., 4.5. i 5.1.).

Pacijenti sa hipertenzijom i dijabetes melitusom tipa 2, sa pratećom proteinurijom $\geq 0,5$ g/dan

Uobičajena početna doza iznosi 50 mg, jedanput na dan. Temeljem odgovora krvnog pritiska nakon mjesec ili više dana od početka liječenja, doza se može povećati na 100 mg, jedanput na dan. Losartan se može primjenjivati sa drugim antihipertenzivnim lijekovima (npr. sa diureticima, blokatorima kalcijevih kanala, alfa- ili beta-blokatorima, te sa lijekovima centralnog djelovanja)

(vidjeti dijelove 4.3., 4.4., 4.5. i 5.1.), kao i sa inzulinom i drugim često primjenjivanim hipoglikemicima (npr. derivati sulfonilureje, glitazoni i inhibitori glukozidaze).

Smanjenje rizika od moždanog udara kod pacijenata sa hipertenzijom i hipertrofijom lijeve komore srca koja je elektrokardiografski dokumentirana

Uobičajena početna doza iznosi 50 mg, jedanput na dan. Temeljem odgovora krvnog pritiska, trebalo bi dodati malu dozu hidrokortiazida, i/ili dozu losartana povećati na 100 mg, jedanput na dan.

Posebne populacije

Primjena kod pacijenata sa deplecijom intravaskularnog volumena

Kod pacijenata sa deplecijom intravaskularnog volumena (npr. pacijenti liječeni sa visokim dozama diuretika), trebalo bi razmotriti primjenu niže početne doze (vidjeti dio 4.4.).

Primjena kod pacijenata sa bubrežnim oštećenjem i pacijenata na hemodijalizi

Nije potrebno prilagoditi početnu dozu lijeka kod pacijenata sa bubrežnim oštećenjem i kod pacijenata na hemodijalizi.

Primjena kod pacijenata sa jetrenim oštećenjem

Trebalo bi razmotriti primjenu niže doze kod pacijenata sa historijom jetrenog oštećenja. Ne postoji terapijsko iskustvo kod pacijenata sa teškim jetrenim oštećenjem. Shodno tome, primjena losartana je kontraindicirana kod pacijenata sa teškim jetrenim oštećenjem (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Pedijatrijska populacija

6 mjeseci - manje od 6 godina

Sigurnost i efikasnost lijeka kod djece uzrasta od 6 mjeseci do ispod 6 godina nisu ustanovljeni. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1. i 5.2., ali nije moguće dati preporuku o doziranju.

6 do 18 godina

Kod pacijenata sa tjelesnom težinom >50 kg, uobičajena doza iznosi 50 mg, jedanput na dan. U iznimnim slučajevima doza se može podesiti na maksimum od 100 mg, jedanput na dan. Doze iznad 1,4 mg/kg (ili veće od 100 mg) na dan, nisu ispitivane kod pedijatrijskih pacijenata.

Losartan se ne preporučuje za primjenu kod djece uzrasta ispod 6 godina, jer su limitirani podaci dostupni za ovu grupu pacijenata.

Losartan se ne preporučuje kod djece sa brzinom glomerularne filtracije <30 ml/min/1,73 m², s obzirom da nema dostupnih podataka (vidjeti dio 4.4.).

Losartan se također ne preporučuje kod djece sa jetrenim oštećenjem (vidjeti dio 4.4.).

Primjena kod starijih osoba

Iako kod pacijenata starijih od 75 godina treba razmotriti mogućnost započinjanja liječenja sa nižom dozom, obično nije potrebno prilagođivati dozu starijim osobama.

Način primjene

TENLOP 50 film tablete treba progutati cijele sa čašom vode.
TENLOP 50 film tablete mogu se primjenjivati sa hranom ili bez hrane.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelovima 4.4. i 6.1.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.)
- Teško jetreno oštećenje
- Konkomitantna primjena losartana sa lijekovima koji sadrže aliskiren, kontraindicirana je kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili bubrežnim oštećenjem (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.)

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

Preosjetljivost

Angioedem. Pacijente sa historijom angioedema (oticanje lica, usana, grla i/ili jezika), treba pažljivo pratiti (vidjeti dio 4.8.).

Hipotenzija i disbalans elektrolita/tečnosti

Simptomatska hipotenzija, posebno nakon prve doze i nakon povećavanja doze, može nastupiti kod pacijenata koji imaju depleciju volumena i/ili natrija uslijed intenzivne diuretske terapije, dijetalne restrikcije soli, dijareje ili povraćanja. Ova stanja trebalo bi korigirati prije primjene losartana ili je potrebno primijeniti nižu početnu dozu (vidjeti dio 4.2.). Ovo se odnosi i na djecu uzrasta od 6 do 18 godina.

Disbalans elektrolita

Disbalansi elektrolita česti su kod pacijenata sa bubrežnim oštećenjem, sa ili bez dijabetesa, i oni bi trebali biti adekvatno tretirani. U kliničkom ispitivanju pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i nefropatijom, incidenca hiperkalijemije bila je veća u grupi pacijenata liječenih sa losartanom, nego u grupi koja je primala placebo (vidjeti dio 4.8.). Stoga je neophodno pažljivo pratiti plazmatske koncentracije kalija, kao i vrijednosti klirensa kreatinina, a posebno kod pacijenata sa zatajenjem srca i sa klirensom kreatinina između 30 ml/min i 50 ml/min.

Ne preporučuje se konkomitantna primjena diuretika koji štede kalij, dodataka kalija, zamjenskih soli koje sadrže kalij ili drugih lijekova koji mogu da povećaju koncentraciju kalija u serumu (npr. lijekovi koji sadrže trimetoprim) sa losartanom (vidjeti dio 4.5.).

Jetreno oštećenje

Temeljem farmakokinetičkih podataka koji indiciraju značajno povećane plazmatske koncentracije losartana kod pacijenata sa cirozom jetre, nižu dozu treba razmotriti za pacijente sa historijom jetrenog oštećenja. Ne postoji terapijsko iskustvo sa losartanom kod pacijenata sa teškim jetrenim oštećenjem. Shodno tome, losartan se ne smije primjenjivati kod pacijenata sa teškim jetrenim oštećenjem (vidjeti dijelove 4.2., 4.3. i 5.2.)

Ne preporučuje se primjena losartana kod djece sa jetrenim oštećenjem (vidjeti dio 4.2.).

Bubrežno oštećenje

Kao posljedica inhibicije sistema renin-angiotenzin, zabilježene su promjene bubrežne funkcije, uključujući i bubrežno zatajenje, (posebno kod pacijenata čija bubrežna funkcija ovisna o sistemu renin-angiotenzin-aldosteron, poput pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom ili već postojećom bubrežnom disfunkcijom). Kao i uz druge lijekova koji utiču na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, povećanja ureje u krvi i kreatinina u serumu također su bila zabilježena kod pacijenata sa bilateralnom (obostranom) stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije solitarnog bubrega. Ove promjene u funkciji bubrega mogu biti reverzibilne nakon prekida liječenja. Losartan treba primjenjivati sa oprezom kod pacijenata sa bilateralnom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije solitarnog bubrega.

Primjena kod pedijatrijskih pacijenata sa bubrežnim oštećenjem

Ne preporučuje se primjena losartana kod djece sa brzinom glomerularne filtracije $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, s obzirom da nema dostupnih podataka (vidjeti dio 4.2.).

Bubrežnu funkciju treba redovno pratiti tokom liječenja sa losartanom, jer se ona može pogoršati. To je posebno važno onda kada se losartan daje u prisustvu drugih stanja (groznica, dehidracija), koja mogu narušiti funkciju bubrega.

Pokazalo se da konkomitantna primjena losartana i ACE inhibitora oštećuje bubrežnu funkciju. Stoga, konkomitantna primjena se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.).

Transplantacija bubrega

Ne postoji terapijsko iskustvo kod pacijenata sa nedavnom transplantacijom bubrega.

Primarni hiperaldosteronizam

Pacijenti sa primarnim aldosteronizmom obično neće imati odgovor na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije sistema renin-angiotenzin. Stoga, primjena losartana se ne preporučuje.

Koronarna bolest srca i cerebrovaskularna bolest

Kao i uz sve antihipertenzivne lijekove, prekomjeran pad krvnog pritiska kod pacijenata sa ishemijskom kardiovaskularnom i cerebrovaskularnom bolešću, može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Srčano zatajenje

Kao i uz druge lijekove koji djeluju na sistem renin-angiotenzin, kod pacijenata sa srčanim zatajenjem, sa ili bez bubrežnog oštećenja, postoji rizik od teške arterijske hipotenzije i (često akutnog) bubrežnog oštećenja.

Ne postoji dovoljno terapijsko iskustvo sa losartanom kod pacijenata sa srčanim zatajenjem i konkomitantnim teškim bubrežnim oštećenjem, kod pacijenata sa teškim srčanim zatajenjem (NYHA klasa IV), kao i kod pacijenata sa zatajenjem srca i simptomatskim životno-ugrožavajućim srčanim aritmijama. Stoga, losartan treba primjenjivati sa oprezom u ovim grupama pacijenata. Sa oprezom bi se trebala primjenjivati i kombinacija losartana sa beta-blokatorom (vidjeti dio 5.1.).

Stenoza aortalnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i uz druge vazodilatatore, poseban oprez indiciran je kod pacijenata koji boluju od aortalne ili mitralne stenoze, ili od opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.

Pomoćne supstance

TENLOP 50 mg film tablete sadrže laktozu. Pacijenti s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom „*Lapp laktaze*“ ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom, ne bi trebali primjenjivati ovaj lijek.

Trudnoća

Liječenje sa losartanom ne bi trebalo započinjati tokom trudnoće. Osim u slučaju da se nastavak liječenja sa losartanom smatra neophodnim, pacijentice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativne antihipertenzivne terapije koje imaju utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća potvrdi, liječenje sa losartanom treba odmah prekinuti, i ako je to prikladno, započeti alternativnu terapiju (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

Ostala upozorenja i mjere opreza

Kao što je to uočeno za inhibitore konvertaze angiotenzina (ACE inhibitori), losartan i drugi antagonisti angiotenzina očigledno su manje efikasni u snižavanju krvnog pritiska kod pripadnika crne rase nego kod pripadnika drugih rasa, moguće zbog više prevalencije stanja sa niskim reninom kod pripadnika crne rase koji boluju od hipertenzije.

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primjena ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući i akutno bubrežno zatajenje). Dvostruka blokada RAAS-a putem kombinirane primjene ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

Ako se terapija sa dvostrukom blokadom smatra apsolutno neophodnom, trebalo bi je provoditi isključivo pod nadzorom ljekara specijaliste i uz često praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska. ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora ne bi trebalo konkomitantno primjenjivati kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Drugi antihipertenzivi mogu pojačati hipotenzivno djelovanje losartana. Konkomitantna primjena losartana sa drugim supstancama koji mogu inducirati hipotenziju kao neželjenu reakciju (poput tricikličkih antidepresiva, antipsihotika, baklofena i amifostina), može povećati rizik od hipotenzije.

Losartan se pretežno metabolizira putem citohroma P450 (CYP) 2C9 do aktivnog metabolita karboksilne kiseline. U jednom kliničkom ispitivanju je nađeno da flukonazol (inhibitor CYP2C9) smanjuje izloženost aktivnom metabolitu za otprilike 50%. Dokazano je da konkomitantno liječenje sa losartanom i rifampicinom (induktor metaboličkih enzima), smanjuje plazmatsku koncentraciju aktivnog metabolita za 40%. Klinička važnost ovog efekta nije poznata. Pri konkomitantnom liječenju s fluvastatinom (slabi inhibitor CYP2C9), nije ustanovljena razlika u izloženosti.

Kao i uz ostale lijekove koji blokiraju angiotenzin II ili njegove efekte, konkomitantna primjena drugih lijekova koji zadržavaju kalij (npr. diuretici koji štede kalij poput amilorida, triamterena, spironolaktona) ili mogu povećati nivoe kalija (npr., heparin, lijekovi koji sadrže trimetoprim), dodataka kalija ili zamjenskih soli koje sadrže kalij, može dovesti do povećanja serumskog kalija. Komedikacija se ne savjetuje.

Revezibilna povećanja serumskih koncentracija i toksičnosti litija, zabilježena su tokom konkomitantne primjene litija sa ACE inhibitorima. Vrlo rijetki slučajevi također su zabilježeni i sa antagonistima receptora angiotenzina II. Koadministraciju litija i losartana treba provoditi sa oprezom. Ako se dokaže da je ova kombinacija neophodna, preporučuje se praćenje serumске koncentracije litija tokom konkomitantne primjene.

Kada se antagonisti angiotenzina II primjenjuju istovremeno sa nesteroidnim protuupalnim lijekovima (npr. selektivni COX-2 inhibitori, acetilsalicilna kiselina u protuupalnim dozama i neselektivni nesteroidni protuupalni lijekovi), može doći do smanjenja antihipertenzivnog efekta. Istovremena primjena antagonista angiotenzina II ili diuretika i nesteroidnih protuupalnih lijekova, može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući i moguće akutno zatajenje bubrega i povećanje serumskog kalija, posebno kod pacijenata sa već oslabljenom bubrežnom funkcijom. Ovu kombinaciju treba primjenjivati sa oprezom, posebno kod starijih osoba. Pacijenti trebaju biti adekvatno hidrirani, a treba razmotriti i praćenje bubrežne funkcije nakon započinjanja konkomitantnog liječenja, i periodično poslije toga.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), putem kombinirane primjene ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena, povezana s većom učestalošću neželjenih događaja kao što su: hipotenzija, hiperkalijemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući i akutno bubrežno zatajenje), u poređenju sa primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.1.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne preporučuje se primjena losartana tokom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4.). Primjena losartana kontraindicirana je tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Epidemiološki dokazi rizika od teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tokom prvog tromjesečja trudnoće nisu uvjerljivi, mada se malo povećanje rizika ne može isključiti. Iako ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku uz antagoniste receptora angiotenzina II (AIIRA), slični rizici mogu postojati i za ovu klasu lijekova. Osim u slučaju da se nastavak liječenja sa antagonistima receptora angiotenzina II smatra neophodnim, pacijentice koje planiraju trudnoću potrebno je prebaciti na alternativne antihipertenzivne terapije, koje imaju utvrđeni sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća potvrdi, liječenje sa losartanom treba odmah prekinuti, i, ako je to prikladno, započeti alternativnu terapiju.

Poznato je da liječenje sa antagonistima receptora angiotenzina II tokom drugog i trećeg tromjesečja izaziva fetotoksičnost u ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, zastoj osifikacije lubanje) i neonatalnu toksičnost (bubrežno zatajenje, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3.). U slučaju da je trudnica bila izložena losartanu od drugog tromjesečja trudnoće pa nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrežne funkcije i lubanje.

Novorođenčad čije su majke primjenjivale losartan, treba pažljivo nadzirati na pojavu hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Dojenje

Obzirom da nema dostupnih podataka o primjeni losartana tokom dojenja, losartan se ne preporučuje dojiljama. Prednost se daje alternativnim antihipertenzivnim terapijama sa bolje utvrđenim sigurnosnim profilom za primjenu tokom dojenja, posebno tokom dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Međutim, u toku antihipertenzivne terapije može se povremeno javiti vrtoglavica ili omamljenost (posebno na početku liječenja ili kada je doza povećana), što treba imati na umu prilikom upravljanja vozilima ili rada na mašinama.

4.8. Neželjena djelovanja

Losartan je ispitivan u sljedećim kliničkim ispitivanjima:

- U kontroliranom kliničkom ispitivanju >3000 pacijenata sa esencijalnom hipertenzijom, u dobi od 18 ili više godina;
- U kontroliranom kliničkom ispitivanju 177 pedijatrijskih pacijenata sa hipertenzijom, u dobi od 6 do 16 godina;
- U kontroliranom kliničkom ispitivanju >9000 pacijenata sa hipertenzijom i hipertrofijom lijeve srčane komore, u dobi od 55 do 80 godina (vidjeti LIFE studiju, dio 5.1.);
- U kontroliranim kliničkim ispitivanjima >7700 odraslih pacijenata sa hroničnim zatajenjem srca (vidjeti ELITE I, ELITE II i HEAAL studiju, dio 5.1.);
- U kontroliranom kliničkom ispitivanju >1500 dijabetičara (tip 2) sa proteinurijom, u dobi od 31 ili više godina (vidjeti RENAAL studiju, dio 5.1.).

U ovim kliničkim ispitivanjima, najčešće neželjeno djelovanje bila je vrtoglavica.

Učestalost ispod navedenih neželjenih djelovanja, definisana je prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($> 1/10000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$); učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tabela 1. Učestalost neželjenih djelovanja identificiranih u placebo-kontroliranim kliničkim studijama i postmarketinškom iskustvu

Neželjeno djelovanje	Učestalost neželjenog djelovanja prema indikaciji				Drugo
	Hipertenzija	Pacijenti sa hipertenzijom i hipertrofijom lijeve srčane komore	Hronično zatajenje srca	Hipertenzija i dijabetes melitus tipa 2 sa bubrežnom bolešću	Post-marketinško iskustvo
Poremećaji krvi i limfnog sistema					
anemija			često		nepoznato
trombocitopenija					nepoznato
Poremećaji imunološkog sistema					
reakcije preosjetljivosti, anafilaktičke reakcije, angioedem* i vaskulitis**					rijetko
Psihijatrijski poremećaji					
depresija					nepoznato
Poremećaji nervnog sistema					
vrtoглаvica	često	često	često	često	
somnolencija	manje često				
glavobolja	manje često		manje često		
poremećaji sna	manje često				
parestezija			rijetko		
migrena					nepoznato
disgeuzija					nepoznato
Poremećaji uha i labirinta					
vertigo	često	često			
tinitus					nepoznato
Srčani poremećaji					
palpitacije	manje često				
angina pectoris	manje često				
sinkopa			rijetko		
atrijalna fibrilacija			rijetko		
cerebrovaskularni akcident			rijetko		
Vaskularni poremećaji					
(ortostatska) hipotenzija (uključujući i ortostatske efekte povezane sa	manje često		često	često	

dozom)II					
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji					
dispneja			manje često		
kašalj			manje često		nepoznato
Gastrointestinalni poremećaji					
bol u abdomenu	manje često				
opstipacija	manje često				
dijareja			manje često		nepoznato
mučnina			manje često		
povraćanje			manje često		
Hepatobilijarni poremećaji					
pankreatitis					nepoznato
hepatitis					rijetko
abnormalnosti jetrene funkcije					nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva					
urtikarija			manje često		nepoznato
pruritus			manje često		nepoznato
osip	manje često		manje često		nepoznato
fotoosjetljivost					nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva					
mijalgija					nepoznato
artralgija					nepoznato
rabdomioliza					nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema					
bubrežno oštećenje			često		
bubrežno zatajenje			često		
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki					
erektilna disfunkcija/ impotencija					nepoznato
Opšti poremećaji i stanja na mjestu primjene					
astenija	manje često	često	manje često	često	
umor	manje često	često	manje često	često	
edem	manje često				
malaksalost					nepoznato
Pretrage/ispitivanja					
hiperkalijemia	često		manje često [†]	često [†]	
povećana alanin aminotransferaza (ALT) [§]	rijetko				
povećanje ureje u krvi, serumskog kreatinina i serumskog kalija			često		
hiponatrijemija					nepoznato
hipoglikemija				često	

*Uključujući i oticanje grkljana, glasnica, lica, usana, ždrijela i/ili jezika (što uzrokuje opstrukciju disajnih puteva); u nekih od ovih pacijenata bio je prijavljen angioedem povezan sa primjenom drugih lijekova, uključujući i ACE inhibitore.

** Uključujući i Henoch-Schönleinovu purpuru.

|| Posebno kod pacijenata sa deplecijom intravaskularnog volumena, npr. kod pacijenata sa teškim zatajenjem srca ili kod pacijenata liječenih sa visokim dozama diuretika.

† Uobičajeno kod pacijenata koji su primili 150 mg losartana, umjesto 50 mg.

‡ U kliničkom ispitivanju pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i nefropatijom, 9,9% pacijenata liječenih sa tabletama losartana razvilo je hiperkalijemiju >5,5 mmol/l, a 3,4% pacijenata liječenih sa placebom.

§ Obično se povuklo nakon prekida liječenja.

Sljedeća dodatna neželjena djelovanja javljala su se češće kod pacijenata koji su primali losartan, nego kod pacijenata koji su primali placebo (nepoznata učestalost): bolovi u leđima, infekcija mokraćnog sistema i simptomi nalik gripi.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema:

Kao posljedica inhibicije sistema renin-angiotenzin-aldosteron, zabilježene su promjene u bubrežnoj funkciji uključujući i zatajenje bubrega u rizičnih pacijenata; ove promjene u bubrežnoj funkciji mogu biti reverzibilne nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Profil neželjenih djelovanja kod pedijatrijskoj pacijenta čini se sličnim profilu kod odraslih pacijenta. Podaci u pedijatrijskoj populaciji su ograničeni.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka, doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

|| putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

|| putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi intoksikacije

Ograničeni su dostupni podaci o predoziranju kod ljudi. Najvjerovatnije manifestacije predoziranja trebale bi biti hipotenzija i tahikardija. Bradikardija može nastati zbog stimulacije parasimpatikusa (vagusa).

Liječenje intoksikacije

Ako se simptomatska hipotenzija pojavi, potrebno je uključiti suportivnu liječenje.

Terapijske mjere zavise od vremena uzimanja prevelike doze, kao i od vrste i težine simptoma. Prioritet treba dati stabilizaciji kardiovaskularnog sistema. Nakon oralnog predoziranja, indicirana je

primjena dovoljne doze aktivnog uglja. Nakon toga, potrebno je pažljivo pratiti vitalne parametre. Vitalne parametre treba po potrebi korigirati.

Losartan i njegov aktivni metabolit ne mogu se ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antagonisti angiotenzina II, čisti (monokomponentni). ATC kod: C09CA01.

Losartan je sintetički oralni antagonist receptora (tip AT₁) angiotenzina. Angiotenzin II, potentni vazokonstriktor, primarni je aktivni hormon sistema renin-angiotenzin i važna determinanta patofiziologije hipertenzije. Angiotenzin II se veže za AT₁ receptor koji se nalazi u mnogim tkivima (npr. glatki mišići krvnih sudova, nadbubrežna žlijezda, bubrezi i srce) i pokreće nekoliko važnih bioloških aktivnosti, uključujući i vazokonstrikciju i otpuštanje aldosterona. Angiotenzin II također stimulira proliferaciju ćelija glatkih mišića.

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

Losartan nema agonistički učinak, niti blokira druge hormonske receptore ili ionske kanale važne za kardiovaskularnu regulaciju. Osim toga, losartan ne inhibira ACE (kininaza II), enzim koji razgrađuje bradikinin. Stoga, nema potenciranje neželjenih djelovanja posredovanih bradikininom.

Tokom primjene losartana, zbog otklanjanja negativne povratne sprege angiotenzina II na sekreciju renina, dolazi do pojačane aktivnosti renina u plazmi (PRA). Pojačana PRA dovodi do povećanja angiotenzina II u plazmi. Uprkos tim povećanjima, održano je antihipertenzivno djelovanje i supresija koncentracije aldosterona u plazmi, indicirajući efikasnu blokadu receptora angiotenzina II. Nakon prekida primjene losartana, PRA i angiotenzin II vraćaju se na početne vrijednosti unutar perioda od 3 dana.

Losartan i njegov glavni aktivni metabolit imaju daleko veći afinitet za AT₁ receptore nego za AT₂ receptore. Aktivni metabolit losartana je 10 do 40 puta aktivniji od iste količine losartana.

Ispitivanja hipertenzije

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima pacijenata sa blagom do umjerenom esencijalnom hipertenzijom, losartan primijenjen jedanput na dan proizveo je statistički značajno smanjenje sistoličkog i dijastoličkog krvnog pritiska. Mjerenjem krvnog pritiska 24 sata nakon doziranja, u odnosu na mjerenje 5 do 6 sati nakon doziranja, dokazano je da je krvni pritisak ostao snižen tokom 24 sata, a prirodni dnevni ritam bio je održan. Smanjenje krvnog pritiska na kraju doznog intervala, iznosilo je 70-80% smanjenja evidentiranog 5 do 6 sati nakon doze.

Prekid primjene losartana kod pacijenata sa hipertenzijom, nije rezultirao naglim porastom krvnog pritiska (*rebound*). Uprkos velikom sniženju krvnog pritiska kojeg je proizveo, losartan nije imao klinički značajan efekt na frekvenciju srca.

Losartan je podjednako efikasan kod muškaraca i žena, te kod mladih (u dobi do 65 godina) i starijih hipertenzivnih pacijenata.

Ispitivanje LIFE

LIFE (*The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension*) je bilo randomizirano, trostruko-slijepo i aktivno-kontrolirano ispitivanje, koje je uključivalo ukupno 9193 pacijenata sa hipertenzijom, u dobi od 55 do 80 godina, sa elektrokardiografski dokumentiranom hipertrofijom lijeve srčane komore. Pacijenti su bili randomizirani u 2 grupe; jedni su primali 50 mg losartana jedanput na dan, a drugi 50 mg atenolola jedanput na dan. Ako se nije postigla ciljna vrijednost krvnog pritiska (<140/90 mmHg), prvo se dodavao hidroklortiazid (12,5 mg), a potom se, po potrebi, povećavala doza losartana ili atenolola na 100 mg jedanput na dan. Također, drugi antihipertenzivni lijekovi (izuzimajući

ACE inhibitore, antagoniste angiotenzina II ili beta-blokatore) dodavani su u svrhu ostvarivanja ciljne vrijednosti krvnog pritiska.

Praćenje pacijenata trajalo je prosječno 4,8 godina.

Primarni ishod ispitivanja bila je kompozit kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, izražena putem smanjenja kombinirane incidence kardiovaskularne smrti, moždanog udara i infarkta miokarda. Redukcija krvnog pritiska bila je značajna i slična u obje grupe ispitanika. Liječenje losartanom rezultiralo je redukcijom rizika od 13,0% ($p=0,021$, 95% interval pouzdanosti 0,77-0,98), u poređenju sa liječenjem atenololom, za pacijente koji su dostigli primarni kompozitni ishod. To se uglavnom pripisuje smanjenju incidence moždanog udara. Liječenje losartanom umanjilo je rizik od moždanog udara za 25%, u poređenju sa liječenjem atenololom ($p=0,001$ 95% interval pouzdanosti 0,63-0,89). Dvije terapijske grupe nisu se značajno razlikovale u odnosu na stope kardiovaskularne smrti i infarkta miokarda.

Rasa

U kliničkom ispitivanju LIFE, pripadnici crne rase liječeni losartanom bili su izloženi većem riziku od primarnog kombiniranog ishoda, tj., kardiovaskularnog događaja (npr. kardijalni infarkt, kardiovaskularna smrt) i posebno moždanog udara, u odnosu na pripadnike crne rase liječene atenololom. Zbog toga se rezultati LIFE ispitivanja dobiveni poređenjem liječenja losartanom i atenololom, a s obzirom na kardiovaskularni morbiditet/mortalitet, ne odnose na pripadnike crne rase sa hipertenzijom i hipertrofijom lijeve srčane komore.

Ispitivanje RENAAL

RENAAL (*The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan*) je bilo kontrolirano kliničko ispitivanje provedeno širom svijeta, u kom je participiralo 1513 pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i proteinurijom, sa ili bez hipertenzije, a od toga 751 pacijent primao je losartan.

Cilj ispitivanja bio je dokazati zaštitno djelovanje losartan kalija na bubrege, osim i iznad dobrobiti nastale snižavanjem krvnog pritiska.

Pacijenti sa proteinurijom i koncentracijom serumskog kreatinina 1,3-3,0 mg/dl, bili su randomizacijom raspoređeni u grupu koja je primala losartan 50 mg jedanput na dan (doza je po potrebi titrirana u svrhu postizanja odgovora krvnog pritiska) ili u grupu koja je primala placebo, a prema iskustvu konvencionalne terapije koja isključuje ACE inhibitore i antagoniste angiotenzina II.

Istraživači su bili instruirani da po potrebi dozu ispitivanog lijeka titriraju do 100 mg na dan; 72% pacijenata su najveći dio vremena primali dozu od 100 mg na dan. Prema potrebi, pacijentima u obje grupe bilo je dopušteno primjenjivati dodatnu antihipertenzivnu terapiju (diuretici, antagonisti kalcija, blokatori alfa- i beta-receptora i antihipertenzivi sa centralnim djelovanjem). Pacijenti su praćeni do 4,6 godina (u prosjeku 3,4 godine). Primarni ishod bio je kompozitni, dobiven udvostručenjem serumskog kreatinina završnog stadija bubrežnog zatajenja (potreba za dijalizom ili transplantacijom bubrega) ili smrt.

Rezultati su pokazali da je liječenje losartanom (327 događaja), u komparaciji sa placebom (359 događaja), rezultiralo 16,1% smanjenjem rizika ($p=0,022$) u broju pacijenata koji su dostigli primarni kompozitni ishod. Rezultati su pokazali statistički značajno smanjenje rizika kod pacijenata liječenih losartanom za sljedeće pojedinačne i kombinirane komponente primarnog ishoda: 25,3% smanjenje rizika od udvostručenja serumskog kreatinina ($p=0,006$); 28,6% smanjenje rizika od završnog stadija bubrežnog zatajenja ($p=0,002$); 19,9% smanjenje rizika od završnog stadija bubrežnog zatajenja ili smrti za ($p=0,009$); 21,0% smanjenje rizika od udvostručenja serumskog kreatinina ili završnog stadija bubrežnog zatajenja ($p=0,01$).

Između dvije terapijske grupe nije bilo statistički značajne razlike u stopi mortaliteta zbog svih uzroka. U ovom ispitivanju losartan se općenito dobro podnosio, što pokazuje stopa prekida liječenja zbog neželjenih djelovanja, koja je bila usporediva s onom u placebo grupi.

Ispitivanje HEAAL

The Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan (HEAAL) je bilo kontrolirano kliničko ispitivanje, provedeno širom svijeta, u kojem su participirala 3834 pacijenta sa zatajenjem srca (NYHA klasa II-IV), uzrasta od 18 do 98 godina, koji nisu podnosili liječenje sa ACE inhibitorima. Pacijenti su primali 50 mg losartana jedanput na dan ili 150 mg losartana, prema iskustvu konvencionalne terapije koja isključuje ACE inhibitore.

Ispitivanje je trajalo više od 4 godine (srednje trajanje praćenja pacijenata iznosilo je 4,7 godina). Primarni ishod bio je kompozitni, a sastojao se od smrti zbog svih uzroka ili hospitalizacije zbog srčanog zatajenja.

Rezultati su pokazali da je liječenje sa 150 mg losartana (828 događaja), u poređenju sa 50 mg losartana (889 događaja), rezultiralo smanjenjem rizika za 10,1% ($p=0,027$ 95% interval pouzdanosti 0,82-0,99) u broju pacijenata koji su dostigli primarni kompozitni ishod. To se uglavnom može pripisati smanjenju incidence hospitalizacija zbog srčanog zatajenja. Liječenje sa 150 mg losartana rezultiralo je smanjenjem rizika od hospitalizacije zbog srčanog zatajenja za 13,5%, u poređenju sa 50 mg losartana ($p=0,025$ 95% interval pouzdanosti 0,76-0,98). Stopa smrti zbog svih uzroka nije se značajno razlikovala između terapijskih grupa. Oštećenje bubrega, hipotenzija i hiperkalijemija bili su češći u grupi koja je primala 150 mg, nego u grupi koja je primala 50 mg losartana, ali ti neželjeni događaji nisu rezultirali značajnim povećanjem prekida liječenja u grupi koja je primala 150 mg losartana.

Ispitivanja ELITE I i ELITE II

U ispitivanju ELITE, provedenom u trajanju od 48 sedmica kod 722 pacijenta sa zatajenjem srca (NYHA klasa II-IV), nije primijećena razlika između pacijenata liječenih losartanom i pacijenata liječenih kaptoprilom, a s obzirom na primarni ishod (dugoročna promjena funkcije bubrega). U kliničkom ispitivanju ELITE I, uočeno je da je losartan (komparacija s kaptoprilom) smanjio rizik od smrti, no to nije bilo potvrđeno u narednom kliničkom ispitivanju ELITE II, čiji opis slijedi u daljnjem tekstu.

U ispitivanju ELITE II, losartan 50 mg jedanput na dan (početna doza od 12,5 mg, povišena na 25 mg, a zatim na 50 mg, jedanput na dan), uspoređivan je sa kaptoprilom 50 mg tri puta na dan (početna doza od 12,5 mg, povišena na 25 mg i zatim na 50 mg, tri puta na dan). Primarni ishod ovog prospektivnog ispitivanja bio je mortalitet zbog svih uzroka.

U ovom ispitivanju, ukupno 3152 pacijenta sa zatajenjem srca (NYHA klasa II-IV) praćeni su gotovo dvije godine (srednje trajanje praćenja pacijenata iznosilo je 1,5 godina), kako bi se utvrdilo da li je losartan superiorniji u odnosu na kaptopril u reduciranju mortaliteta zbog svih uzroka. Prema primarnim ishodima, nije bilo statistički značajne razlike između losartana i kaptoprila u smanjivanju mortaliteta zbog svih uzroka.

U oba komparator-kontrolirana klinička ispitivanja (nisu bila placebo-kontrolirana) pacijenata sa zatajenjem srca, podnošljivost losartana bila je superiornija u odnosu na podnošljivosti kaptoprila, što je zaključeno temeljem značajno niže stope prekida liječenja zbog neželjenih djelovanja, kao i zbog značajno niže učestalosti kašlja.

Povećana smrtnost bila je uočena u ELITE II ispitivanju u maloj podgrupi ispitanika (22% od svih pacijenata sa zatajenjem srca), koji su na početku primali beta-blokatore.

Dvostruka blokada sistema renin-angioenzin-aldosteron (RAAS)

Dvije velike randomizirane, kontrolirane studije ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*), istraživale su primjenu kombinacije ACE-inhibitora sa blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno kod pacijenata sa historijom kardiovaskularne ili cerebrovaskularne bolesti, ili sa dijabetesom melitusom tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljnih organa. VA

NEPHRON-D je bilo ispitivanje provedeno kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan efekt na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen i povećan rizik od hiperkalijemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije, u poređenju sa monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti rezultati relevantni su i za druge ACE-inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE-inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju konkomitantno primjenjivati kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje dobrobiti dodavanja aliskirena standardnoj terapiji sa ACE-inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora, kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili s oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su bili brožano učestaliji u grupi koja je primala aliskiren, nego u onoj koja je primala placebo, a neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji od interesa (hiperkalijemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su češće zabilježeni u grupi koja je primala aliskiren, nego u grupi koja je primala placebo.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijska hipertenzija

Antihipertenzivno djelovanje losartana određivano je u kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 177 pedijatrijskih pacijenata sa hipertenzijom, u dobi od 6 do 16 godina, sa tjelesnom težinom >20 kg i brzinom glomerularne filtracije >30 ml/min/1,73 m². Pacijenti sa tjelesnom težinom >20 kg do <50 kg primali su 2,5 mg, 25 mg ili 50 mg losartana na dan, dok su pacijenti sa tjelesnom težinom >50 kg primali 5 mg, 50 mg ili 100 mg losartana na dan. Nakon tri sedmice liječenja, losartan primijenjen jedanput na dan smanjio je donji krvni pritisak na način ovisan o dozi.

U cjelini, terapijski odgovor ovisio je o dozi. Odnos terapijskog odgovora i doze bio je izrazito uočljiv u grupi koja je primala nisku dozu losartana, u poređenju sa grupom koja je primala srednju dozu (period I: -6,2 mmHg vs. 11,65 mmHg), ali je taj odnos bio umanjen kada se grupa koja je primala srednju dozu, poredila sa grupom koja je primala visoku dozu losartana (period I: -11,65 mmHg vs. -12,21 mmHg). Pokazalo se da najniže ispitivane doze (2,5 mg i 5 mg, koje su odgovarale prosječnoj dnevnoj dozi od 0,07 mg/kg) ne pružaju konzistentnu antihipertenzivnu efikasnost.

Ovi rezultati bili su potvrđeni tokom perioda II ispitivanja, u kojem su pacijenti bili randomizirani da nastave primjenu losartana ili primjenjuju placebo, nakon tri sedmice terapije. Razlika u povišenju krvnog pritiska, u poređenju sa placebo, bila je najveća u grupi koja je primala srednju dozu (6,70 mmHg uz srednju dozu vs. 5,38 mmHg uz visoku dozu). Povišenje najnižeg dijastoličkog krvnog pritiska bilo je isto kod pacijenata koji su primali placebo i kod onih koji su nastavili primjenjivati losartan pri najnižoj dozi u svakoj grupi, ponovo sugerirajući da najniža doza losartana u svakoj grupi nije imala značajan antihipertenzivni efekat.

Dugoročni efekti losartana na rast, pubertet i opći razvoj nisu ispitivani. Nije još utvrđena ni dugoročna efikasnost antihipertenzivne terapije sa losartanom u djetinjstvu, u odnosu na kasnije smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

Kod djece sa hipertenzijom (N=60) i djece sa normalnim krvnim pritiskom (N=246) koja su imala proteinuriju, učinak losartana na proteinuriju evaluiran je u placebo- i aktivno-kontroliranom (amlodipin) kliničkom ispitivanju, u trajanju od 12 sedmica. Proteinurija je definirana kao omjer proteina i kreatinina u urinu >0,3. Pacijenti sa hipertenzijom (u dobi od 6 do 18 godina), randomizirani su u grupu koja je primala losartan (n=30) ili grupu koja je primala amlodipin (n=30). Pacijenti sa normalnim krvnim pritiskom (u dobi od 1 do 18 godina), randomizirani su u grupu koja je primala losartan (n=122) ili grupu koja je primala placebo (n=124). Losartan se primjenjivao u dozi od 0,7 mg/kg do 1,4 mg/kg (do

maksimalno 100 mg na dan). Doza amlodipina iznosila je 0,05 mg/kg do 0,2 mg/kg (do maksimalno 5 mg na dan).

U cjelini, nakon 12 sedmica liječenja, pacijenti koji su primali losartan imali su statistički značajno smanjenje proteinurije u odnosu na početnu vrijednost (36%), u komparaciji sa povećanjem proteinurije (1%) u placebo/amlodipin grupi ($p < 0,001$). Pacijenti sa hipertenzijom koji su primali losartan, imali su smanjenje početne proteinurije od -41,5% (95% CI -29,9; -51,1), u odnosu na +2,4% (95% CI -22,2; 14,1) u grupi koja je primala amlodipin. Pad sistoličnog i dijastoličnog krvnog pritiska bio je veći u grupi koja je primala losartan (-5,5/-3,8 mmHg), nego u grupi koja je primala amlodipin (-0,1/+0,8 mmHg). Kod normotenzivne djece, malo sniženje krvnog pritiska uočeno je u grupi koja je primala losartan (-3,7/-3,4 mmHg), u poređenju sa grupom koja je primala placebo. Nije zabilježena značajna korelacija između pada proteinurije i pada krvnog pritiska. Pa ipak, postoji mogućnost da je pad krvnog pritiska bio, bar djelomično, odgovoran za pad proteinurije (u grupi pacijenata liječenoj losartanom).

Dugoročni efekti losartana kod djece sa proteinurijom, istraživani su u periodu do 3 godine, u otvorenoj fazi praćenja produžene sigurnosti istog ispitivanja, u koju su bili pozvani svi pacijenti koji su završili bazično ispitivanje u trajanju od 12 sedmica. Ukupno 268 pacijenata uključeno je u otvorenu fazu praćenja produžene sigurnosti, gdje su bili ponovo randomizirani u grupu koja je primala losartan (N=134) ili grupu koja je primala enalapril (N=134), pri čemu je 109 pacijenata praćeno ≥ 3 godine (prethodno utvrđena završna tačka od ≥ 100 pacijenata koji su završili period od 3 godine praćenja u produženoj fazi). Rasponi doza primijenjenih prema nađenju istraživača bili su 0,30 do 4,42 mg/kg/dan za losartan i 0,2 do 1,13 mg/kg/dan za enalapril. Tokom produžene faze ispitivanja, kod većine pacijenata nisu bile prekoračene maksimalne dnevne doze od 50 mg za osobe koje imaju < 50 kg, a 100 mg za osobe koje imaju > 50 kg.

Ukratko, rezultati praćenja produžene sigurnosti ukazuju da se losartan općenito dobro podnosio i da je dovodio do održanog smanjenja proteinurije, bez značajne promjene brzine glomerularne filtracije tokom 3 godine. Kod pacijenata sa normalnim krvnim pritiskom ($n=205$), enalapril je u odnosu na losartan imao brojčano veći učinak na proteinuriju (-33,0% (95% CI -47,2; -15,0) vs. -16,6% (95% CI -34,9; 6,8)), kao i na brzinu glomerularne filtracije (9,4 (95% CI 0,4; 18,4) vs. -4,0 (95% CI -13,1; 5,0) ml/min/1,73 m²). Kod pacijenata sa hipertenzijom ($n=49$), losartan je imao brojčano veći učinak na proteinuriju (-44,5% (95% CI -64,8; -12,4) vs. -39,5% (95% CI -62,5; -2,2)), kao i na brzinu glomerularne filtracije (18,9 (95% CI 5,2; 32,5) vs. -13,4 (95% CI -27,3; 0,6)) ml/min/1,73 m².

Otvoreno, dozno rangirano kliničko ispitivanje je provedeno, kako bi se ispitala sigurnost i djelotvornost losartana kod pedijatrijskih pacijenata sa hipertenzijom, uzrasta od 6 mjeseci do 6 godina. Ukupno 101 pacijent bio je randomiziran za jednu od tri različite početne doze losartana: niska doza od 0,1 mg/kg/dan (N=33), srednja doza od 0,3 mg/kg/dan (N=34) ili visoka doza od 0,7 mg/kg/dan (N=34). Od tog broja, njih 27 bili su djeca uzrasta od 6 do 23 mjeseca. Ispitivani lijek bio je titriran na slijedeći dozni nivo u 3., 6. i 9. sedmici ispitivanja, kod pacijenata koji nisu imali ciljnu vrijednost krvnog pritiska i koji još nisu dostigli maksimalnu dozu losartana (1,4 mg/kg/dan, pri tom ne prelazeći dozu od 100 mg/dan).

Od 99 pacijenata koji su primali ispitivani lijek, 90 (90,9%) pacijenata nastavilo je participirati produžetak ispitivanja, uz kontrolne posjete svaka 3 mjeseca. Srednje trajanja liječenja iznosilo je 264 dana.

Ukratko, srednje smanjenje krvnog pritiska u odnosu na bazičnu vrijednost, slično je u svim terapijskim grupama (promjena sistoličkog krvnog pritiska od početka do 3. sedmice liječenja iznosila je -7,3 mmHg u grupi koja je primala nisku dozu, -7,6 mmHg u grupi koja je primala srednju dozu, a -6,7 mmHg u grupi koja je primala visoku dozu). Smanjenje dijastoličkog krvnog pritiska od početka do 3. sedmice liječenja iznosilo -8,2 mmHg u grupi koja je primala nisku dozu, -5,1 mmHg u grupi koja je primala srednju dozu, a -6,7 mmHg u grupi koja je primala visoku dozu; međutim nije bilo statistički značajnog, dozno-ovisnog efekta na sistolički i dijastolički krvni pritisak.

Losartan se uopšteno dobro podnosio kod hiperenzivne djece uzrasta od 6 mjeseci do 6 godina, nakon 12 sedmica liječenja dozom od 1,4 mg/kg. Sveukupni sigurnosni profil pokazao se usporedivim između terapijskih grupa.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, losartan se dobro apsorbira i podliježe metabolizmu prvog prolaska, pri čemu se stvaraju aktivni metabolit karboksilne kiseline i drugi neaktivni metaboliti. Sistemska bioraspoloživost tableta losartana iznosi otprilike 33%. Srednje vršne koncentracije losartan ostvaruje za 1 sat, a njegov aktivni metabolit za 3 do 4 sata.

Distribucija

Losartan i njegov aktivni metabolit vežu se $\geq 99\%$ za proteine plazme, prvenstveno za albumin. Volumen distribucije losartana iznosi 34 litre.

Biotransformacija

Oko 14% intravenski ili oralno primijenjene doze losartana, pretvara se u njegov aktivni metabolit. Nakon oralne i intravenske primjene losartan kalija označenog izotopom ^{14}C , radioaktivnost cirkulirajuće plazme primarno se pripisuje losartanu i njegovom aktivnom metabolitu. Minimalna konverzija losartana u njegov aktivni metabolit, uočena je kod oko 1% ispitanika.

Pored aktivnog metabolita, stvaraju se i neaktivni metaboliti.

Eliminacija

Plazmatski klirens losartana iznosi oko 600 ml/min, a njegovog aktivnog metabolita oko 50 ml/min. Bubrežni klirens losartana iznosi oko 74 ml/min, a aktivnog metabolita oko 26 ml/min. Kada se losartan primijeni oralno, oko 4% doze izluči se u nepromijenjenom obliku putem mokraće, a oko 6% doze izluči se mokraćom u obliku aktivnog metabolita. Farmakokinetika losartana i njegovog aktivnog metabolita je linearna, uz oralne doze losartan kalija do 200 mg.

Nakon oralne primjene, plazmatske koncentracije losartana i njegovog aktivnog metabolita opadaju polieksponecijalno, uz terminalni poluživot od oko 2 sata, odnosno, oko 6 do 9 sati. Pri dozi od 100 mg jedanput na dan, ne dolazi do značajne akumulacije losartana i njegovog aktivnog metabolita u plazmi.

Oba izlučivanja, i putem žuči i putem mokraće, doprinose eliminaciji losartana i njegovih metabolita. Nakon oralne doze/intravenske primjene losartana označenog izotopom ^{14}C kod ljudi, oko 35%/43% radioaktivnosti otkriva se u mokraći, a 58%/50% u stolici.

Karakteristike pacijenata

Kod starijih pacijenata sa hipertenzijom, plazmatske koncentracije losartana i njegovog aktivnog metabolita, nisu su se bitno razlikovale od onih kod mladih pacijenata s hipertenzijom.

Plazmatski nivoi losartana kod žena s hipertenzijom, bili su dvostruko viši nego u muškaraca s hipertenzijom, dok se plazmatski nivoi aktivnog metabolita nisu razlikovali između muškaraca i žena.

Nakon oralne primjene lijeka kod pacijenata s blagom do umjerenom alkoholnom cirozom jetre, plazmatski nivoi losartana i njegovog aktivnog metabolita bili su 5, odnosno, 1,7 puta viši od plazmatskih nivoa kod mladih muških dobrovoljaca (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Plazmatske koncentracije losartana nisu promijenjene kod pacijenata sa klirensom kreatinina iznad 10 ml/min. U poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom bubrega, kod pacijenata na hemodijalizi, površina ispod krivulje (AUC) losartana je oko dva puta viša.

Plazmatske koncentracije aktivnog metabolita losartana, nisu promijenjene kod pacijenata sa bubrežnim oštećenjem ili pacijenata na hemodijalizi.

Losartan i njegov aktivni metabolit ne mogu se odstraniti hemodijalizom.

Farmakokinetika kod pedijatrijskih pacijenata

Farmakokinetika losartana ispitivana je kod 50 pedijatrijskih pacijenata s hipertenzijom, uzrasta od >1 mjeseca do <16 godina, nakon oralne primjene doze od oko 0,54 mg/kg do 0,77 mg/kg losartana jedanput na dan (srednje doze).

Rezultati su pokazali da se iz losartana formira aktivni metabolit, u svim dobnim grupama. Rezultati su pokazali približno slične farmakokinetičke parametre losartana nakon oralne primjene kod dojenčadi i male djece, predškolske djece, djece školske dobi i adolescenata. Između dobnih grupa postojala je nešto veća razlika u farmakokinetičkim parametrima metabolita losartana. Te razlike bile su statistički značajne, pri komparaciji predškolske djece i adolescenata. Izloženost kod dojenčadi/male djece, bila je usporedivo visoka.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Rezultati konvencionalnih ispitivanja opšte farmakologije, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala, ne otkrivaju specifičan rizik od primjene losartana kod ljudi. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, primjena losartana dovela je do smanjenja parametara crvenih krvnih ćelija (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), povećanja ureje-N u serumu i povremenih povećanja serumskog kreatinina, do smanjenja težine srca (bez histološkog korelata), te do gastrointestinalnih promjena (lezije sluznica, čirevi, erozije, hemoragije). Poput drugih supstanci koje direktno utiču na sistem renin-angiotenzin, pokazalo se da i losartan ispoljava neželjena djelovanja na kasni fetalni razvoj, što rezultira fetalnom smrću i malformacijama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

- Mikrokristalna celuloza PH200
- Laktoza monohidrat
- Skrob preželatiziran
- Magnezij stearat
- OPADRY WHITE 03B28796

Sastav OPADRY WHITE 03B28796: hipromeloza, titan dioksid (E171), makrogol 400.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Termoformirajući blister od PVC/PVdC folije bijele boje i aluminijske folije, sa sadržajem 10 film tableta (3 blistera u kutiji).

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka vrši se u skladu s lokalnom regulativom.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Bosnalijek d.d., farmaceutska i hemijska industrija, dioničko društvo, Jukićeva 53, Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-1719/22 od 29.11.2023.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

29.11.2023.