

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Losartic 50 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg losartankalija.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Losartic 50 mg filmom obložene tablete su svijetlo ružičaste, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete, s urezom s jedne strane te promjera oko 9 mm.

Tablete nisu predviđene za lomljenje, niti je lomljenjem moguće postići pola definirane doze tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

- liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih osoba te djece i adolescenata u dobi od 6 do 18 godina
- liječenje bolesti bubrega kod odraslih bolesnika s hipertenzijom i šećernom bolešću tipa II s proteinurijom $\geq 0,5$ g/dan u sklopu antihipertenzivnog liječenja (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1)
- liječenje kroničnog zatajenja srca kod odraslih bolesnika, kada se primjena ACE-inhibitora smatra neprikladnom za daljnu terapiju zbog nepodnošljivosti, *osobito kašlja* ili kontraindikacija. U bolesnika sa zatajenjem srca, stabiliziranih pomoću ACE inhibitora, terapija tim ACE inhibitorom ne smije se zamijeniti sa losartanom. Takvi bi bolesnici morali imati ejskijsku frakciju lijeve klijetke ≤ 40 % i biti klinički stabilni te uzimati provjerenu terapiju za kronično zatajenje srca.
- smanjenje rizika od moždanog udara u odraslih bolesnika s hipertenzijom i elektrokardiografski potvrđenom hipertrofijom lijeve klijetke (vidjeti dio 5.1. Kliničko ispitivanje LIFE i Rasa)

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Hipertenzija

Uobičajena početna doza i doza održavanja za većinu bolesnika je 50 mg jedanput na dan. Maksimalni antihipertenzivni učinak postiže se 3 do 6 tjedana nakon početka liječenja. Nekim bolesnicima može se doza povisiti na 100 mg, jedanput na dan (ujutro), ukoliko je potreban dodatni učinak. Losartan se može

primijeniti s drugim antihipertenzivnim lijekovima, osobito s diureticima (npr. hidroklorotiazidom) (vidjeti dijelove 4.3., 4.4., 4.5. i 5.1.).

Bolesnici s hipertenzijom i šećernom bolešću tipa 2 s proteinurijom $\geq 0,5$ g/dan

Uobičajena početna doza je 50 mg jedanput dnevno. Mjesec dana nakon početka terapije, doza se može povećati do 100 mg jedanput na dan ovisno o terapijskom učinku na krvni tlak. Losartan se može uzimati s drugim antihipertenzivima (npr. diuretici, blokatori kalcijevih kanala, alfa ili beta-blokatori i centralno djelujući antihipertenzivi) (vidjeti dijelove 4.3., 4.4., 4.5. i 5.1.), kao i s inzulinom i drugim često primjenjivanim hipoglikemicima (npr. sulfonilureja, glitazoni i inhibitori glukozidaze).

Zatajenje srca

Uobičajena početna doza losartana u bolesnika sa srčanim zatajenjem je 12,5 mg jedanput na dan. Obično se doza titrira u intervalima od jednog tjedna (tj. 12,5 mg dnevno, 25 mg dnevno, 50 mg dnevno, 100 mg dnevno, do maksimalne doze od 150 mg jednom dnevno), prema podnošljivosti svakog pojedinog bolesnika. Molimo uzmite u obzir da lijek Losartic u dozama od 12,5 mg i 25 mg nije dostupan na tržištu te doze lijeka od 12,5 mg i 25 mg nije moguće postići ovim lijekom.

Smanjenje rizika od moždanog udara u bolesnika s hipertenzijom i elektrokardiografski potvrđenom hipertrofijom lijeve klijetke

Uobičajena početna doza je 50 mg losartana jedanput na dan. Ovisno o učinku na snižavanje krvnog tlaka, može se dodati niža doza hidroklorotiazida i/ili se doza losartana može povećati na 100 mg jedanput na dan.

Dodatni podaci o posebnim populacijama

Primjena u bolesnika sa smanjenim intravaskularnim volumenom

Kod bolesnika koji imaju smanjeni intravaskularni volumen (npr. oni koji su primali visoke doze diuretika), potrebno je razmotriti početnu dozu losartana od 25 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.4). Dozu lijeka od 25 mg nije moguće postići ovim lijekom.

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i bolesnika na hemodijalizi

Nije potrebno prilagođavanje početne doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega kao i kod bolesnika na hemodijalizi.

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika koji imaju oštećenje funkcije jetre u anamnezi potrebno je razmotriti primjenu niže doze. Nema terapijskog iskustva kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, stoga je kontraindicirana uporaba losartana kod takvih bolesnika (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

6 mjeseci – manje od 6 godina starosti

Sigurnost i djelotvornost nisu utvrđene kod djece u dobi od 6 mjeseci do manje od 6 godina. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1. i 5.2., međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

6 do 18 godina starosti

Za bolesnike koji mogu progutati tablete, preporučena doza je 25 mg jedanput na dan u onih s tjelesnom težinom > 20 kg do < 50 kg. U iznimnim slučajevima doza se može povisiti do maksimalno 50 mg jedanput na dan). Doziranje je potrebno prilagoditi ovisno o učinku na krvni tlak. Molimo uzmite u obzir da lijek Losartic u dozi od 25 mg nije dostupan na tržištu. Stoga dozu lijeka od 25 mg nije moguće postići ovim lijekom.

U bolesnika s tjelesnom težinom većom od 50 kg, uobičajena doza je 50 mg jedanput na dan. U iznimnim slučajevima doza se može povisiti do maksimalno 100 mg jedanput na dan. Doziranje koje prelazi 1,4 mg/kg (ili više od 100 mg) dnevno, nije ispitivano kod pedijatrijskih bolesnika.

Ne preporučuje se primjena losartana u djece mlađe od 6 godina jer su dostupni podaci za ovu skupinu bolesnika ograničeni.

Primjena losartana ne preporučuje se u djece s brzinom glomerularne filtracije manjom od 30 ml/min/1.73m² jer nema dostupnih podataka (vidjeti dio 4.4.).

Losartan se također ne preporučuje u djece s oštećenjem funkcije jetre (također vidjeti dio 4.4.).

Primjena u starijih bolesnika

Iako je u bolesnika starijih od 75 godina potrebno razmotriti primjenu niže početne doze od 25 mg, dozu u starijih bolesnika obično nije potrebno prilagođavati. Molimo uzmite u obzir da lijek Losartic u dozi od 25 mg nije dostupan na tržištu. Stoga dozu lijeka od 25 mg nije moguće postići ovim lijekom.

Način primjene

Losartan tablete treba progutati cijele uz čašu vode.

Ovaj lijek se može uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelovima 4.4. i 6.1.
- Drugo i treće tromjesečju trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.).
- Teško oštećenje funkcije jetre.
- Istodobna primjena losartana s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preosjetljivost

Angioedem - Bolesnike s anamnezom angioedema (oticanje lica, usana, grla i/ili jezika) potrebno je pozorno pratiti (vidjeti dio 4.8.).

Hipotenzija i neravnoteža elektrolita/tekućine

U bolesnika sa smanjenim volumenom tekućine i/ili količinom natrija zbog intenzivne terapije diureticima, dijete s ograničenim unosom soli, proljevom ili povraćanjem, može nastati simptomatska hipotenzija, posebno nakon prve doze ili nakon povećanja doze. Ova stanja potrebno je korigirati prije početka liječenja losartanom ili je liječenje potrebno započeti nižom dozom (vidjeti dio 4.2.). ovo se odnosi i na djecu u dobi od 6 do 18 godina.

Neravnoteža elektrolita

Neravnoteža elektrolita je česta pojava u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, sa ili bez šećerne bolesti, i potrebno ju je korigirati. U kliničkom ispitivanju provedenom u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i nefropatijom, incidencija hiperkalijemije bila je viša u skupini liječenih losartanom, nego u skupini koja je primala placebo (vidjeti dio 4.8.). Obzirom na to potrebno je pažljivo pratiti koncentracije kalija u plazmi kao i vrijednosti i klirensa kreatinina, posebno u bolesnika sa srčanim zatajenjem i klirensom kreatinina između 30 i 50 ml/min.

Ne preporučuje se istovremena primjena losartana i diuretika koji štede kalij, dodataka kalija i zamjenskih soli koje sadrže kalij ili drugih lijekova koji mogu povisiti razinu kalija u serumu (npr. lijekova koji sadrže trimetoprim) (vidjeti dio 4.5.).

Oštećenje funkcije jetre

Primjenu niže doze potrebno je razmotriti u bolesnika koji u anamnezi imaju podatak o oštećenju funkcije jetre jer je, prema farmakokinetičkim podacima, koncentracija losartana u plazmi značajno viša u bolesnika s cirozom jetre. Ne postoji terapijsko iskustvo s primjenom losartana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Stoga je losartan kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2., 4.3. i 5.2.).

Ne preporučuje se primjena losartana kod djece s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Kao posljedica inhibicije renin-angiotenzin sustava, uočene su promjene bubrežne funkcije, uključujući zatajenje bubrega (posebno u bolesnika čija bubrežna funkcija ovisi o sustavu renin-angiotenzin-aldosteron, kao što su oni s teškom srčanom insuficijencijom ili od ranije postojećim poremećajem funkcije bubrega). Slično kao i s drugim lijekovima koji djeluju na sustav renin-angiotenzin-aldosteron, zabilježeno je povišenje ureje i kreatinina u serumu u bolesnika s obostranom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije solitarnog bubrega. Te promjene u funkciji bubrega mogu biti reverzibilne nakon prekida liječenja. Losartan se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s obostranom stenozom bubrežnih arterija i kod bolesnika sa stenozom arterije solitarnog bubrega.

Primjena u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

Losartan se ne preporučuje u djece s brzinom glomerularne filtracije $<30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ jer nema dostupnih podataka, (vidjeti dio 4.2.).

Tijekom liječenja losartanom potrebno je redovito nadzirati funkciju bubrega zbog mogućnosti pogoršanja. To posebno vrijedi u slučajevima kad su prisutna druga stanja (vrućica, dehidracija) koja mogu pogoršati funkciju bubrega.

Istodobna primjena losartana i ACE-inhibitora može oštetiti funkciju bubrega te se stoga ne preporučuje njihova istodobna primjena (vidjeti dio 4.5.).

Transplantacija bubrega

Ne postoji iskustvo s primjenom losartana u bolesnika s nedavno presađenim bubregom.

Primarni hiperaldosteronizam

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito neće imati terapijski odgovor na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, pa se stoga ne preporučuje primjena losartana u tih bolesnika.

Koronarna bolest srca i cerebrovaskularna bolest

Kao i kod drugih antihipertenziva, prekomjerno sniženje krvnog tlaka kod bolesnika s ishemijskom kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću, može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Zatajenje srca

Kod bolesnika sa zatajenjem srca, s ili bez oštećenja funkcije bubrega, postoji rizik (kao i kod drugih lijekova koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav) od teške arterijske hipotenzije i (često akutnog) oštećenja funkcije bubrega.

Ne postoji dovoljno terapijsko iskustvo s primjenom losartana u bolesnika sa zatajenjem srca i istodobno prisutnim teškim oštećenjem funkcije bubrega, u bolesnika s teškim zatajenjem srca (NYHA klasa IV), kao ni u bolesnika sa zatajenjem srca i simptomatskim, životno ugrožavajućim srčanim aritmijama. Stoga

se u tim skupinama bolesnika losartan mora primjenjivati s oprezom. Kombinacija losartana i beta blokatora mora se primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 5.1.).

Stenoza aortalne i mitralne valvule i opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i kod drugih vazodilatatora, poseban oprez potreban je kod bolesnika koji boluju od aortalne ili mitralne stenoze ili opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.

Trudnoća

Liječenje losartanom ne smije se započeti tijekom trudnoće, osim ukoliko se kontinuirano liječenje losartanom ne smatra nužnim. Prilikom planiranja trudnoće, bolesnice se mora prebaciti na zamjensku antihipertenzivnu terapiju čiji je sigurnosni profil uporabe u trudnoći utvrđen. Čim se utvrdi trudnoća, liječenje losartanom mora se odmah prekinuti i, ukoliko je prikladno, započeti sa zamjenskom terapijom (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

Druga upozorenja i mjere opreza

Kao što je primijećeno pri primjeni inhibitora enzima konvertaze angiotenzina, losartan i ostali antagonisti angiotenzina su očigledno manje učinkoviti u snižavanju arterijskog tlaka u pripadnika crne rase nego u ostalih etničkih skupina, vjerojatno zbog visoke prevalencije niskih vrijednosti renina u pripadnika crne rase koji boluju od hipertenzije.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze, ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Drugi antihipertenzivni lijekovi mogu pojačati hipotenzivni učinak losartana. Istodobna primjena losartana s drugim lijekovima koji kao nuspojavu mogu inducirati hipotenziju (npr. triciklički antidepresivi, antipsihotici, baklofen i amifostin) može povećati rizik od nastanka hipotenzije.

Losartan se uglavnom metabolizira putem citokroma P450 (CYP) 2C9 do aktivnog metabolita karboksilne kiseline. Klinička ispitivanja su pokazala da flukonazol (inhibitor CYP2C9) smanjuje izloženost aktivnom metabolitu za otprilike 50%. Dokazano je da istodobna primjena losartana i rifampicina (induktor metaboličkih enzima) smanjuje koncentracije aktivnog metabolita u plazmi za 40%. Klinički značaj ovog učinka je nepoznat. Tijekom istodobne primjene losartana i fluvastatina (slabi inhibitor CYP2C9) nije bilo razlika u izloženosti.

Kao i pri primjeni drugih lijekova koji blokiraju angiotenzin II ili njegove učinke, istodobna primjena lijekova koji zadržavaju kalij (npr. diuretici koji štede kalij: amilorid, triamteren, spironolakton) ili mogu

povisiti razinu kalija (npr. heparin, lijekovi koji sadrže trimetoprim), nadomjestaka kalija ili zamjenskih soli koje sadrže kalij može dovesti do povišenja razine kalija u serumu. Ne preporučuje se njihova istodobna primjena.

Reverzibilno povećanje serumske koncentracije i toksičnosti litija zabilježeno je pri istodobnoj primjeni litija i ACE inhibitora. Vrlo rijetko su zabilježeni i takvi slučajevi s antagonistima receptora angiotenzina II. Istodobna primjena litija i losartana mora se provesti s oprezom. Ako se takva kombinacija pokaže neophodnom, preporučuje se praćenje serumske koncentracije litija tijekom istodobnog uzimanja ovih lijekova.

Kada se antagonisti angiotenzina II primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (tj. selektivnim COX-2 inhibitorima, acetilsalicilatnom kiselinom u protuupalnim dozama i neselektivnim nesteroidnim protuupalnim lijekovima), može doći do smanjenja antihipertenzivnog učinka. Istodobna uporaba antagonista angiotenzina II ili diuretika i nesteroidnih protuupalnih lijekova može povećati rizik od pogoršanja funkcije bubrega, uključujući mogućnost akutnog zatajenja bubrega i povišenja serumskog kalija, osobito u bolesnika s već oslabljenom funkcijom bubrega. Ova se kombinacija lijekova mora primjenjivati s oprezom, osobito u starijih osoba. Bolesnici moraju biti primjereno hidrirani te je potrebno razmotriti potrebu za praćenjem bubrežne funkcije na početku istodobne primjene ovih lijekova te u određenim vremenskim razmacima nakon toga.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.1.).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Uporaba losartana se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4.). Primjena losartana kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Epidemiološki podaci u pogledu rizika od teratogenosti nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu dostatni za donošenje zaključka. Ipak, malo povećanje rizika se ne može isključiti. U nedostatku kontroliranih epidemioloških podataka o riziku uporabe antagonista receptora angiotenzina II, možemo pretpostaviti da je rizik sličan za ovu klasu lijekova. Osim ukoliko se nastavak liječenja antagonistima receptora angiotenzina II smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju se prebaciti na zamjensko antihipertenzivno liječenje, čiji je sigurnosni profil uporabe u trudnoći već utvrđen. U slučaju trudnoće, liječenje losartanom mora se odmah prekinuti i po potrebi započeti s novom terapijom.

Poznato je da liječenje inhibitorima receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva fetotoksičnost kod ljudi (oslabljena funkcija bubrega, oligohidramnion, zastoj osifikacije lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkaliemija) (vidjeti dio 5.3.).

U slučaju izlaganja losartanu nakon početka drugog tromjesečja trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale losartan potrebno je pažljivo pratiti zbog hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Dojenje

Budući podaci o uporabi losartana u dojilja nisu dostupni, losartan se ne preporučuje dojiljama te su poželjne druge terapije s bolje utvrđenim profilima sigurnosti primjene lijeka tijekom dojenja, posebno tijekom dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju losartana na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ipak, mora se imati na umu da se za vrijeme uzimanja lijeka povremeno mogu javiti omaglica ili omamljenost, posebno na početku antihipertenzivnog liječenja ili nakon povećanja doze.

4.8 Nuspojave

Losartan se ispitivao u sljedećim kliničkim ispitivanjima:

- u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u > 3000 odraslih bolesnika s esencijalnom hipertenzijom u dobi od 18 ili više godina,
- u kontroliranom kliničkom ispitivanju u 177 pedijatrijskih bolesnika s hipertenzijom u dobi od 6 do 16 godina,
- u kontroliranom kliničkom ispitivanju u > 9000 bolesnika s hipertenzijom i hipertrofijom lijeve klijetke u dobi od 55 do 80 godina (vidjeti dio 5.1., Kliničko ispitivanje LIFE),
- u kontroliranom kliničkom ispitivanju u > 7700 odraslih bolesnika s kroničnim zatajenjem srca (vidjeti dio 5.1., Ispitivanje ELITE I, ELITE II i HEAAL),
- u kontroliranom kliničkom ispitivanju u > 1500 osoba sa šećernom bolešću tipa 2 i proteinurijom u dobi od 31 ili više godina (vidjeti dio 5.1., Ispitivanje RENAAL).

U tim je kliničkim ispitivanjima najčešća nuspojava bila je omaglica.

Učestalost niže navedenih nuspojava definirana se prema sljedećoj konvenciji:

Vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Učestalost nuspojava prijavljenih u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja u promet

Nuspojava	Učestalost nuspojava prema indikaciji				Ostalo
	Hipertenzija	Bolesnici s hipertenzijom i hipertrofijom lijeve klijetke	Kronično zatajenje srca	Hipertenzija i šećerna bolest tipa 2 s bolešću bubrega	
<u>Poremećaji krvi i limfnog sustava</u>					
anemija			često		nepoznato
trombocitopenija					nepoznato
<u>Poremećaji imunološkog sustava</u>					
reakcije preosjetljivosti, anafilaktičke reakcije, angioedem* i vaskulitis**					rijetko

<u>Psihijatrijski poremećaji</u>					
depresija					nepoznato
<u>Poremećaji živčanog sustava</u>					
omaglica	često	često	često	često	
somnolencija	manje često				
glavobolja	manje često		manje često		
poremećaji sna	manje često				
parestezija			rijetko		
migrena					nepoznato
dizgeuzija					nepoznato
<u>Poremećaji uha i labirinta</u>					
vertigo	često	često			
tinitus					nepoznato
<u>Srčani poremećaji</u>					
palpitacije	manje često				
angina pectoris	manje često				
sinkopa			rijetko		
fibrilacija atriya			rijetko		
cerebrovaskularni akcident			rijetko		
<u>Krvožilni poremećaji</u>					
(ortostatska) hipotenzija (uključujući ortostatske učinke povezane s dozom)	manje često		često	često	
<u>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</u>					
dispneja			manje često		
kašalj			manje često		nepoznato
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>					
bol u abdomenu	manje često				
opstipacija	manje često				
dijareja			manje često		nepoznato
mučnina			manje često		
povraćanje			manje često		
<u>Poremećaji jetre i žuči</u>					
pankreatitis					nepoznato

hepatitis					rijetko
poremećaji jetrene funkcije					nepoznato
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>					
urtikarija			manje često		nepoznato
pruritus			manje često		nepoznato
osip	manje često		manje često		nepoznato
fotosenzibilnost					nepoznato
<u>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</u>					
mialgija					nepoznato
artralgija					nepoznato
rabdomioliza					nepoznato
<u>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</u>					
oštećenje funkcije bubrega			često		
zatajenje bubrega			često		
<u>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</u>					
erektilna disfunkcija /impotencija					nepoznato
<u>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</u>					
astenija	manje često	često	manje često	često	
umor	manje često	često	manje često	često	
edem	manje često				
malaksalost					nepoznato
<u>Pretrage</u>					
hiperkalijemija	često		manje često [†]	često [‡]	
povišena razina alanin aminotransferaz e (ALT) [§]	rijetko				
povišena razina ureje u krvi, serumskog kreatinina i serumskog kalija			često		
hiponatrijemija					nepoznato
hipoglikemija				često	

* Uključujući oticanje grkljana, glasnica, lica, usana, ždrijela i/ili jezika (uzrokujući opstrukciju dišnih putova); u nekih od tih bolesnika pri primjeni drugih lijekova, uključujući ACE inhibitore, prijavljen je angioedem u povijesti bolesti

** Uključujući Henoch-Schönleinovu purpuru

‖ Posebno u bolesnika s deplecijom intravaskularnog volumena, npr. bolesnika s teškim zatajenjem srca ili na terapiji visokim dozama diuretika

† Uobičajeno u bolesnika koji su primali 150 mg umjesto 50 mg losartana

‡ U kliničkim ispitivanjima provedenim u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 s nefropatijom, 9,9% bolesnika liječenih losartan tabletama imalo je hiperkalijemiju > 5,5 mmol/l, u odnosu na 3,4% bolesnika liječenih placebo

§ Najčešće se povuklo s prekidom liječenja

Sljedeće nuspojave javljale su se češće u bolesnika koji su primali losartan nego u onih koji su primali placebo (nepoznata učestalost): bolovi u leđima, infekcija mokraćnog sustava i simptomi nalik gripi.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:

Kao posljedica inhibicije renin-angiotenzin-aldosteron sustava, zabilježene su promjene u funkciji bubrega, uključujući zatajenje bubrega u rizičnih bolesnika; te promjene u funkciji bubrega mogu biti reverzibilne nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Profil nuspojava u pedijatrijskih bolesnika čini se sličan profilu u odraslih bolesnika.

Podaci o primjeni u pedijatrijskoj populaciji su ograničeni.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Simptomi predoziranja

Dostupni podaci o predoziranju u ljudi su ograničeni. Najvjerojatniji simptomi predoziranja bili bi hipotenzija i tahikardija. Bradikardija može nastupiti zbog stimulacije parasimpatikusa (vagusa).

Liječenje predoziranja

Ako se razvije simptomatska hipotenzija, potrebno je uvesti suportivno liječenje.

Mjere liječenja ovise o vremenu proteklom od uzimanja lijeka te vrsti i težini simptoma. Prednost ima stabilizacija kardiovaskularnog sustava. Nakon oralnog predoziranja, indicirana je primjena dovoljne doze aktivnog ugljena. Nakon toga, potrebno je pažljivo praćenje vitalnih funkcija te ih eventualno korigirati prema potrebi.

Losartan i njegov aktivni metabolit ne mogu se ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav; antagonisti angiotenzina II, čisti; ATK oznaka: C09CA01

Losartan je sintetički oralni antagonist receptora angiotenzin II (tip AT₁). Angiotenzin II, potentni vazokonstriktor, primarni je djelatni hormon renin-angiotenzinskog sustava i važan čimbenik u

patofiziologiji hipertenzije. Angiotenzin II svojim vezanjem na AT₁-receptore, koji se nalaze u mnogim tkivima (npr. u glatkim mišićima krvnih žila, nadbubrežnim žlijezdama, bubrezima i srcu), dovodi do značajnih bioloških reakcija uključujući vazokonstrikciju i oslobađanje aldosterona. Angiotenzin II također stimulira proliferaciju stanica glatkih mišića.

Losartan selektivno blokira AT₁-receptor. *In vitro* i *in vivo*, losartan i njegov farmakološki aktivan metabolit karboksilne kiseline (E-3174) blokiraju sva fiziološki značajna djelovanja angiotenzina II bez obzira na to gdje je angiotenzin II sintetiziran ili na put sinteze.

Losartan ne djeluje agonistički niti blokira druge hormonske receptore ili ionske kanale važne za regulaciju kardiovaskularne funkcije. Osim toga, losartan ne inhibira ACE (kininazu II), enzim koji razgrađuje bradikinin. Posljedično, ne pojačavaju se neželjeni učinci djelovanja bradikinina.

Tijekom primjene losartana dolazi do inhibicije negativne povratne sprege na lučenje renina, što vodi do povećanja aktivnosti renina u plazmi. Pojačan učinak renina u plazmi vodi povišenju angiotenzina II u plazmi. Čak i s povišenim angiotenzinom II, antihipertenzivni učinak i supresija aldosterona u plazmi su održani, što upućuje na učinkovitu blokadu receptora angiotenzin II. Nakon prekida terapije losartanom, aktivnost renina u plazmi i vrijednosti angiotenzina II snižavaju se na početne vrijednosti unutar tri dana.

Losartan i njegov glavni aktivni metabolit imaju puno veći afinitet za AT₁-receptor nego za AT₂-receptor. Aktivni metabolit ima 10 do 40 puta jače djelovanje od iste količine losartana.

Ispitivanja u bolesnika s hipertenzijom

Primjena losartana jedanput na dan u bolesnika s blagom do umjerenom esencijalnom hipertenzijom, tijekom kontroliranih kliničkih ispitivanja, dovela je do statistički značajnog sniženja sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka. Mjerenje arterijskog tlaka 24 sata nakon primjene doze u odnosu na mjerenje tlaka 5 do 6 sati nakon primjene doze pokazalo je da je arterijski tlak snižen tijekom 24 sata. Pritom se održao prirodni dnevni ritam arterijskog tlaka. Sniženje arterijskog tlaka na kraju intervala doziranja iznosi otprilike 70% do 80% učinka koji se vidi 5 do 6 sati nakon primjene lijeka.

Prekid liječenja losartanom u bolesnika s hipertenzijom nije doveo do naglog ponovnog porasta arterijskog tlaka (engl. *rebound* fenomen). Unatoč značajnom sniženju arterijskog tlaka, losartan nije imao klinički značajan učinak na srčanu frekvenciju.

Losartan je jednako djelotvoran u žena i muškaraca, kao i u mlađih (u dobi do 65 godina) i starijih bolesnika s hipertenzijom.

Kliničko ispitivanje LIFE

Kliničko ispitivanje LIFE (engl. *Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension* - intervencija losartanom i snižavanje krvnog tlaka kao ishod) bilo je randomizirano, trostruko slijepo, aktivno kontrolirano ispitivanje provedeno u 9193 bolesnika u dobi od 55 do 80 godina s hipertenzijom i elektrokardiografski potvrđenom hipertrofijom lijeve klijetke. Bolesnici su bili randomizacijom raspoređeni u skupinu koja je primala losartan u dozi od 50 mg jedanput na dan, odnosno u skupinu koja je primala atenolol u dozi od 50 mg jedanput na dan. Ako nije postignuta ciljna vrijednost arterijskog tlaka (<140/90 mmHg), terapiji se najprije dodavao hidroklorotiazid (12,5 mg), a ako je bilo nužno, doza losartana ili atenolola potom je povećana na 100 mg jedanput na dan. Ako je bilo nužno, toj su terapiji dodavani i drugi antihipertenzivi, osim ACE inhibitora, antagonista angiotenzina II i beta-blokatora, kako bi se postigao ciljni arterijski tlak.

Prosječno vrijeme praćenja bolesnika iznosilo je 4,8 godina.

Primarni ishod ispitivanja bio je kombinacija kardiovaskularnog pobola i smrtnosti, mjereno smanjenjem incidencije smrtnih slučajeva zbog kardiovaskularnih uzroka, moždanog udara i infarkta miokarda. Arterijski tlak bio je značajno snižen i to na slične vrijednosti u obje skupine. Liječenje losartanom

smanjilo je rizik za 13,0% ($p=0,021$, 95% interval pouzdanosti 0,77 - 0,98) u usporedbi s liječenjem atenololom u bolesnika u kojih je uočen kombinirani primarni ishod. To se uglavnom moglo pripisati smanjenju incidencije moždanog udara. Liječenjem losartanom smanjio se rizik od moždanog udara za 25% u usporedbi s atenololom ($p=0,001$, 95% interval pouzdanosti 0,63 - 0,89). Stope smrtnosti zbog kardiovaskularnih uzroka i infarkta miokarda nisu se statistički značajno razlikovale između te dvije skupine bolesnika.

Rasa

U kliničkom ispitivanju LIFE pripadnici crne rase koji su se liječili losartanom imali su veći rizik od nastanka primarnog kombiniranog ishoda, tj. kardiovaskularnog događaja (npr. infarkt miokarda, smrt zbog kardiovaskularnih uzroka) te osobito moždanog udara u usporedbi s bolesnicima crne rase koji su bili liječeni atenololom. Stoga se rezultati uočeni kod losartana u usporedbi s atenololom u kliničkom ispitivanju LIFE, s obzirom na kardiovaskularni poboljšanje/smrtnost, ne mogu primijeniti na pripadnike crne rase s hipertenzijom i hipertrofijom lijeve klijetke.

Kliničko ispitivanje RENAAL

Kliničko ispitivanje RENAAL (engl. *The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan*) tj. ispitivanje smanjenja pokazatelja ishoda u bolesnika sa šećernom bolešću neovisnom o inzulinu (NIDDM) liječenima losartanom, antagonistom receptora angiotenzina II, bilo je kontrolirano kliničko ispitivanje provedeno diljem svijeta u 1513 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i proteinurijom, sa ili bez hipertenze, u kojem je 751 bolesnik uzimao losartan.

Cilj ispitivanja bio je dokazati zaštitno djelovanje losartan kalija na bubrege, osim i povrh koristi od samog snižavanja arterijskog tlaka.

Bolesnici s proteinurijom i koncentracijom serumskog kreatinina 1,3 - 3,0 mg/dl bili su randomizacijom raspoređeni u skupinu koja je primala losartan od 50 mg jedanput na dan, čija se doza titrirala radi postizanja zadovoljavajućeg odgovora krvnog tlaka, ili u skupinu koja je primala placebo, uz uzimanje konvencionalnih antihipertenziva, osim ACE inhibitora i antagonista angiotenzina II.

Ispitivači su bili upućeni da, prema potrebi, dozu ispitivanog lijeka titriraju do 100 mg na dan; 72% bolesnika većinu je vremena uzimalo dozu od 100 mg na dan. Prema potrebi, bolesnici u objema skupinama smjeli su uzimati i druge antihipertenzive (diuretike, blokatore kalcijevih kanala, alfa blokatore, beta blokatore i antihipertenzive s centralnim djelovanjem) kao dopunsku terapiju. Bolesnici su praćeni do 4,6 godina (u prosjeku 3,4 godine). Primarni ishod bio je kombinirani ishod kojeg su činili udvostručenje koncentracije serumskog kreatinina, završni stadij zatajenja bubrega (potreba za dijalizom ili transplantacijom) ili smrt.

Rezultati su pokazali da je liječenje losartanom (327 slučajeva) u usporedbi s uzimanjem placeba (359 slučajeva) smanjilo rizik od pojave navedenih slučajeva u bolesnika koji su postigli kombinirani primarni ishod za 16,1% ($p=0,022$). Rezultati su pokazali statistički značajno smanjenje rizika u bolesnika liječenih losartanom za sljedeće pojedinačne i kombinirane komponente primarnog ishoda: smanjenje rizika od udvostručenja koncentracije serumskog kreatinina za 25,3% ($p=0,006$); smanjenje rizika od pojave završnog stadija zatajenja bubrega za 28,6% ($p=0,002$); smanjenje rizika od pojave završnog stadija zatajenja bubrega ili smrti za 19,9% ($p=0,009$); smanjenje rizika od udvostručenja koncentracije serumskog kreatinina ili pojave završnog stadija zatajenja bubrega za 21,0% ($p=0,01$).

Između dviju skupina bolesnika nije bilo statistički značajne razlike u postotku smrtnih slučajeva zbog bilo kojeg uzroka. U ovom se ispitivanju losartan općenito dobro podnosio, sudeći po sličnim stopama prekida liječenja zbog nuspojava u odnosu na skupinu koja je primala placebo.

Kliničko ispitivanje HEAAL

Ispitivanje HEAAL (engl. *The Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan*) bilo je kontrolirano kliničko ispitivanje provedeno diljem svijeta u 3834 bolesnika u dobi od 18 do 98

godina sa zatajenjem srca (II-IV stupnja prema NYHA klasifikaciji), koji nisu podnosili liječenje ACE inhibitorima. Bolesnici su randomizirani tako da su dobivali losartan 50 mg jednom dnevno ili losartan 150 mg, uz konvencionalnu terapiju, isključujući ACE-inhibitore.

Bolesnici su praćeni kroz razdoblje dulje od četiri godine (medijan trajanja praćenja 4,7 godina). Primarni ishod studije bio je kompozitni ishod kojeg su činili smrti zbog bilo kojeg uzroka ili hospitalizacija zbog zatajenja srca.

Rezultati su pokazali da je primjena losartana u dozi od 150 mg (828 slučajeva), u usporedbi sa 50 mg losartana (889 slučajeva) rezultirala 10,1% -tnim smanjenjem rizika ($p = 0,027$ 95% interval pouzdanosti 0,82-0,99) u broju bolesnika koji su dosegli primarni kompozitni ishod. To se uglavnom odnosilo na smanjenje incidencije hospitalizacije zbog zatajenja srca. Liječenje losartanom u dozi od 150 mg smanjilo je rizik od hospitalizacije zbog zatajenja srca za 13,5% u odnosu na liječenje losartanom u dozi od 50 mg ($p = 0,025$ 95% interval pouzdanosti 0,76 - 0,98). Stopa smrtnosti bilo kojeg uzroka nije se značajno razlikovala između te dvije skupine. Oštećenje funkcije bubrega, hipotenzija i hiperkalijemija bili su češći u skupini koja je dobivala 150 mg losartana u odnosu na skupinu koja je dobivala 50 mg losartana, ali te nuspojave nisu dovele do značajno češćeg prekida terapije u skupini koja je dobivala 150 mg losartana.

Klinička ispitivanja ELITE I i ELITE II

U kliničkom ispitivanju ELITE provedenom u trajanju od 48 tjedana u 722 bolesnika sa zatajenjem srca (NYHA klasa II-IV) nije primijećena razlika između bolesnika liječenih losartanom i onih liječenih kaptoprilom s obzirom na primarni ishod kojeg je činila dugotrajna promjena funkcije bubrega. U kliničkom ispitivanju ELITE I primijećeno je da losartan u usporedbi s kaptoprilom smanjuje rizik od smrti, no to nije bilo potvrđeno u naknadnom kliničkom ispitivanju ELITE II, čiji opis slijedi u daljnjem tekstu.

U ispitivanju ELITE II, losartan u dozi od 50 mg jedanput na dan (početna doza od 12,5 mg, povećana na 25 mg, a zatim na 50 mg jedanput na dan) uspoređivan je s kaptoprilom u dozi od 50 mg triput na dan (početna doza od 12,5 mg, povećana na 25 mg i zatim na 50 mg triput na dan). Primarni ishod ovog prospektivnog ispitivanja bila je smrtnost zbog bilo kojeg uzroka.

U ovom je ispitivanju 3152 bolesnika sa zatajenjem srca (NYHA klasa II-IV) praćeno gotovo dvije godine (medijan: 1,5 godina) kako bi se utvrdilo smanjuje li losartan smrtnost zbog bilo kojeg uzroka više nego kaptopril. Primarni ishod nije pokazao nikakve statistički značajne razlike između losartana i kaptoprila u smanjenju općeg mortaliteta.

U oba komparatorom kontrolirana klinička ispitivanja (ne placebo kontrolirana) u bolesnika sa zatajenjem srca, podnošljivost losartana bila je bolja od podnošljivosti kaptoprila, kako su pokazala mjerenja na temelju značajno nižeg postotka prekida liječenja zbog nuspojava i značajno niže učestalosti kašlja.

Povećana smrtnost bila je primijećena u ELITE II ispitivanju u maloj podskupini bolesnika (22% svih bolesnika sa zatajenjem srca) koja je na početku ispitivanja uzimala beta blokatore.

Dvostruka blokada sustava renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (eng. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijska hipertenzija

Antihipertenzivni učinak losartana utvrđen je u kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 177 pedijatrijskih bolesnika s hipertenzijom u dobi od 6 do 16 godina, s tjelesnom težinom > 20 kg i brzinom glomerularne filtracije > 30 mL/ min/ 1,73 m². Bolesnici s tjelesnom težinom >20 kg do < 50 kg primali su 2,5 mg, 25 mg ili 50 mg losartana na dan, dok su bolesnici s tjelesnom težinom > 50 kg primali 5 mg, 50 mg ili 100 mg losartana na dan. Nakon tri tjedna primjene losartana jedanput na dan, ustanovljeno je sniženje najniže vrijednosti krvnog tlaka ovisno o dozi.

Općenito je terapijski odgovor ovisio o dozi. Odnos terapijskog odgovora i doze bio je vrlo očit u skupini koja je primala nisku dozu u usporedbi sa skupinom koja je primala srednju dozu (razdoblje I: -6,2 mmHg nasuprot -11,65 mmHg), ali je taj učinak bio manji kad se skupina koja je uzimala srednju dozu usporedila sa skupinom koja je primala visoku dozu (razdoblje I: -11,65 mmHg nasuprot -12,21 mmHg). Činilo se da najniže ispitivane doze, tj., doze od 2,5 mg i 5 mg, koje su odgovarale prosječnoj dozi od 0,07 mg/ kg na dan, nemaju konzistentan učinak na snižavanje arterijskog tlaka.

Navedeni su rezultati bili potvrđeni tijekom II razdoblja ispitivanja u kojem su bolesnici bili randomizirani u skupinu koja je nakon prethodna tri tjedna liječenja nastavila liječenje losartanom ili skupinu koja je nastavila liječenje placebo. Razlika u povišenju arterijskog tlaka u usporedbi s placebo bila je najveća u skupini koja je uzimala srednju dozu (6,70 mmHg uz srednju dozu nasuprot 5,38 mmHg uz visoku dozu). Povišenje najniže vrijednosti dijastoličkog arterijskog tlaka bilo je isto u bolesnika koji su primali placebo i onih koji su nastavili s losartanom u najnižoj dozi u svakoj skupini, što je ponovno ukazalo da najniža doza nije imala značajan antihipertenzivni učinak u svakoj skupini.

Dugotrajni učinci losartana na rast, pubertet i opći razvoj djece nisu ispitivani. Nije utvrđena ni dugotrajna djelotvornost antihipertenzivnog liječenja losartanom u djetinjstvu na smanjenje kardiovaskularnog pobola i smrtnosti.

U djece s hipertenzijom (N=60) i normalnim arterijskim tlakom (N=246) koja su imala proteinuriju, djelovanje losartana na proteinuriju procijenilo se u kontroliranom kliničkom ispitivanju s placebo i amlodipinom (aktivna kontrola) u trajanju od 12 tjedana. Proteinurija je bila definirana kao omjer proteina i kreatinina u urinu $\geq 0,3$. Bolesnici s hipertenzijom (u dobi od 6 do 18 godina) randomizacijom su bili raspoređeni u skupinu koja je primala losartan (n=30) ili u skupinu koja je primala amlodipin (n=30). Bolesnici s normalnim vrijednostima arterijskog tlaka (u dobi od 1 do 18 godina) randomizacijom su bili raspoređeni u skupinu koja je primala losartan (n=122) ili skupinu koja je primala placebo (n=124). Losartan se davao u dozi od 0,7 mg/kg do

1,4 mg/kg (do maksimalne doze od 100 mg na dan). Amlodipin se davao u dozi od 0,05 mg/kg do 0,2 mg/kg (do maksimalne doze od 5 mg na dan).

Sveukupno, nakon 12 tjedana liječenja, u bolesnika koji su primali losartan, proteinurija je bila statistički značajno smanjena, za 36% u odnosu na početne vrijednosti, naspram povećanja od 1% u odnosu na početne vrijednosti u skupini koja je primala placebo/amlodipin ($p \leq 0,001$). Bolesnici s hipertenzijom koji su primali losartan imali su smanjenje proteinurije u odnosu na početne vrijednosti od -41,5% (95% CI -29,9; -51,1) u odnosu na +2,4% (95% CI -22,2; 14,1) u skupini koja je primala amlodipin. Sniženje sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka bilo je veće u skupini koja je uzimala losartan (-5,5/-3,8 mmHg) nego u skupini koja je uzimala amlodipin (-0,1/+0,8 mmHg). U djece s normalnim arterijskim tlakom malo sniženje arterijskog tlaka bilo je primijećeno u skupini koja je primala losartan (-3,7/-3,4 mmHg) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Nije bila primijećena značajna korelacija između smanjenja proteinurije i arterijskog tlaka. Međutim, moguće je da je sniženje arterijskog tlaka barem djelomično bilo odgovorno za smanjenje proteinurije u skupini liječenoj losartanom.

Dugotrajni učinci losartana u djece s proteinurijom praćeni su kroz razdoblje do tri godine u otvorenom produženom ispitivanju te iste studije, s ciljem praćenja sigurnosti primjene losartana, a u kojem su bili pozvani na sudjelovanje svi bolesnici koji su završili 12-tjedno osnovno kliničko ispitivanje. U tom produžetku ispitivanja bilo je uključeno ukupno 268 bolesnika, koji su bili ponovno randomizirani u skupinu koja je dobivala losartan ($N = 134$) i skupinu koja je dobivala enalapril ($n = 134$), a 109 bolesnika je bilo praćeno ≥ 3 godina (unaprijed definirani kriterij za prekid je bio ≥ 100 bolesnika koji su završili trogodišnje praćenje u razdoblju produžene faze ispitivanja). Raspon doza losartana i enalapрила, prema procjeni ispitivača, iznosio je 0,30-4,42 mg / kg / dan i 0,02-1,13 mg / kg / dan, respektivno. Tijekom produljene faze studije u većini bolesnika nisu bile premašene maksimalne dnevne doze (50 mg za bolesnike s tjelesnom težinom < 50 kg i 100 mg za bolesnike s tjelesnom težinom > 50 kg).

Ukratko, rezultati tog produžetka ispitivanja pokazali su da se losartan dobro podnosi i da dovodi do kontinuiranog smanjenja proteinurije, bez značajnog utjecaja na brzinu glomerularne filtracije (GFR) u razdoblju duljem od 3 godine. U normotenzivnih bolesnika ($n = 205$), enalapril je imao brojčano veći učinak u odnosu na losartan na proteinuriju (-33,0% (95% CI - 47,2; -15,0) nasuprot -16,6% (95% CI - 34,9; 6,8)) i na brzinu glomerularne filtracije (9,4 (95% CI 0,4; 18,4) nasuprot -4,0 (95% CI -13,1; 5,0) ml/min/1.73m²). U hipertenzivnih bolesnika ($n = 49$), losartan je imao brojčano veći učinak na proteinuriju (-44,5% (95% CI -64,8; -12,4) nasuprot - 39,5% (95% CI -62,5; -2,2)) i brzinu glomerularne filtracije (18,9 (95% CI 5,2; 32,5) nasuprot -13,4 (95% CI -27,3; 0,6)) ml/min/1.73m².

Otvoreno, kliničko ispitivanje doznog režima provedeno je kako bi se ispitali sigurnost i djelotvornost primjene losartana u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci do 6 godina s hipertenzijom. Ukupno je 101 bolesnik randomiziran u 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 tih bolesnika, 27 su bila dojenčad koja su definirana kao djeca u dobi od 6 mjeseci do 23 mjeseca. Ispitivani lijek titriran je do sljedeće doze nakon 3., 6. i 9. tjedna kod bolesnika kod kojih nije postignut ciljani krvni tlak i koji još nisu primali maksimalnu dozu losartana (1,4 mg/kg/dan, ne smije se prijeći 100 mg/dan).

Od 99 bolesnika liječenih ispitivanim lijekom, 90 (90.9%) ostalo je u produžetku ispitivanja, s posjetima, radi praćenja, svaka 3 mjeseca. Medijan trajanja liječenja bilo je 264 dana.

Ukratko, srednja vrijednost smanjenja krvnog tlaka u odnosu na početnu vrijednost slična je u svim terapijskim skupinama (promjena vrijednosti sistoličkog krvnog tlak od početne do 3. tjedna liječenja u grupi koja je primala nisku dozu losartana bila je -7,3 mmHg, u grupi koja je primala srednju dozu -7,6 mmHg i -6,7 mmHg u grupi koja je primala visoku dozu; promjena vrijednosti dijastoličkog krvnog tlaka od početne do 3. tjedna liječenja u grupi koja je primala nisku dozu bila je -8,2 mmHg u grupi koja je primala srednju dozu -5,1 mmHg i -6,7 mmHg u grupi koja je primala visoku dozu). Međutim, nije bilo statistički značajnog, o dozi ovisnog učinka na sistolički ili dijastolički krvni tlak.

Općenito je nakon 12 tjedana liječenja zabilježena dobra podnošljivost losartana primijenjenog u visokim dozama od 1,4 mg/kg kod hipertenzivne djece u dobi od 6 mjeseci do 6 godina. Čini se da postoji sličnost cjelokupnog profila sigurnosti primjene lijeka između ispitanih skupina.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, losartan se dobro apsorbira i podložan je metabolizmu prvog prolaza, stvarajući aktivni metabolit karboksilne kiseline i druge inaktivne metabolite. Sistemska bioraspoloživost losartan tableta je otprilike 33%. Prosječna vršna koncentracija losartana u plazmi postiže se u roku od 1 sata, a njegovog aktivnog metabolita u roku od 3 do 4 sata.

Distribucija

I losartan i njegov aktivni metabolit vežu se >99% za proteine plazme, i to ponajprije za albumine. Volumen raspodjele losartana iznosi 34 litre.

Biotransformacija

Oko 14% intravenski ili peroralno primijenjene doze losartana pretvori se u njegov aktivni metabolit. Nakon oralne i intravenske primjene losartan kalija označenog izotopom ^{14}C , radioaktivnost koja cirkulira u plazmi se prvenstveno pripisuje losartanu i njegovom aktivnom metabolitu. Minimalna pretvorba losartana u njegov aktivni metabolit uočena je u otprilike 1% ispitivanih pojedinaca.

Osim stvaranja aktivnog metabolita, dolazi i do stvaranja inaktivnih metabolita.

Eliminacija

Klirens losartana iz plazme iznosi oko 600 ml/min, a njegovog aktivnog metabolita 50 ml/min. Bubrežni klirens losartana iznosi oko 74 ml/min, a njegovog aktivnog metabolita 26 ml/min. Kad se losartan primjenjuje peroralno, oko 4% doze izluči se nepromijenjeno urinom, a oko 6% doze izluči se urinom u obliku aktivnog metabolita. Farmakokinetička krivulja losartana i njegovog aktivnog metabolita pokazuje linearni tok pri peroralnoj primjeni losartankalija u dozi do 200 mg.

Nakon peroralne primjene, koncentracije losartana i njegovog aktivnog metabolita u plazmi pada višestruko eksponencijalno s poluvremenom eliminacije od 2, odnosno 6 do 9 sati. Tijekom primjene doze od 100 mg jedanput na dan, nije došlo do značajnog nakupljanja losartana i njegovog aktivnog metabolita u plazmi.

Losartan i njegovi metaboliti izlučuju se putem žuči i bubrega. Nakon peroralne odnosno intravenske primjene losartana označenog pomoću ^{14}C u čovjeka, oko 35% odnosno 43% radioaktivnosti može se pronaći u urinu, a 58% odnosno 50% u fecesu.

Osobitosti u bolesnika

U starijih bolesnika s hipertenzijom, koncentracije losartana i njegovog aktivnog metabolita u plazmi nisu se bitno razlikovale od onih u mladim bolesnika s hipertenzijom.

Razine losartana u plazmi u bolesnika s hipertenzijom bile su do dvaput više nego u bolesnika s hipertenzijom, dok se razine aktivnog metabolita losartana u plazmi nisu razlikovale između muškaraca i žena.

Nakon peroralne primjene u bolesnika s blagom do umjerenom alkoholnom cirozom jetre, koncentracija losartana i njegova aktivnog metabolita u plazmi bila je 5, odnosno 1,7 puta viša od koncentracije u mladim muških dobrovoljaca (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Koncentracije losartana u plazmi nisu drukčije u bolesnika s klirensom kreatinina većim od 10 ml/min. U usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega, u bolesnika na hemodijalizi površina ispod krivulje (AUC) losartana otprilike je dvaput veća.

Koncentracije aktivnog metabolita losartana u plazmi nisu drukčije u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili u bolesnika na hemodijalizi.

Losartan niti njegov aktivni metabolit ne mogu se odstraniti iz krvotoka hemodijalizom.

Farmakokinetika u pedijatrijskih bolesnika

Farmakokinetika losartana ispitivala se u 50 pedijatrijskih bolesnika s hipertenzijom u dobi od >1 mjeseca do <16 godina nakon peroralne primjene doze od približno 0,54 do 0,77 mg/ kg losartana (prosječne doze) jedanput na dan.

Rezultati su pokazali da se iz losartana stvara aktivni metabolit u svim dobnim skupinama. Rezultati su pokazali otprilike slične farmakokinetičke parametre losartana nakon oralne primjene u dojenčadi i starije dojenčadi, predškolske djece, djece školske dobi i adolescenata. Između dobnih skupina postojala je nešto veća razlika u farmakokinetičkim parametrima metabolita losartana. Te su razlike bile statistički značajne između predškolske djece i adolescenata. Izloženost u dojenčadi/male djece bila je usporedivo visoka.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja opće farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenosti. U ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze, primjena losartana dovela je do smanjenja parametara crvenih krvnih stanica (eritrocita, hemoglobina, hematokrita), povećanja ureje-N u serumu i povremenih povećanja serumskog kreatinina, smanjenja težine srca (bez histološkog korelata) i promjena u probavnom sustavu (lezije sluznice, ulkusi, erozije, hemoragije). Kao i druge tvari koje izravno utječu na renin-angiotenzinski sustav, i za losartan se pokazalo da ima štetne učinke na kasni fetalni razvoj, s posljedičnom smrću i malformacijama fetusa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

celuloza, mikrokristalična
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
karmelozanatrij, umrežena
talk
magnezijev stearat.

Film ovojnica (Opadry II 32K54870Pink):

hipromeloza
laktoza hidrat
titanijev dioksid (E171)
triacetin
željezov oksid, crveni (E172).

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C, u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 filmom obloženih tableta u blisteru (PVC/PE/PVDC//Al).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-819137548

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. rujna 2004.

Datum posljednje obnove odobrenja: 31. ožujka 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

08.12.2020.