

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Lorista 12,5 mg filmom obložene tablete
Lorista 25 mg filmom obložene tablete
Lorista 50 mg filmom obložene tablete
Lorista 100 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lorista 12,5 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 12,5 mg losartankalija, što odgovara 11,4 mg losartana.
Lorista 25 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg losartankalija, što odgovara 22,9 mg losartana.
Lorista 50 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg losartankalija, što odgovara 45,8 mg losartana.
Lorista 100 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg losartankalija, što odgovara 91,6 mg losartana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Lorista 12,5 mg filmom obložene tablete: Jedna filmom obložena tableta sadrži 13,7 mg laktoze.
Lorista 25 mg filmom obložene tablete: Jedna filmom obložena tableta sadrži 27,3 mg laktoze.
Lorista 50 mg filmom obložene tablete: Jedna filmom obložena tableta sadrži 54,7 mg laktoze.
Lorista 100 mg filmom obložene tablete: Jedna filmom obložena tableta sadrži 109,3 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Lorista 12,5 mg filmom obložene tablete: ovalne, konveksne i žute.

Lorista 25 mg filmom obložene tablete: ovalne, konveksne, žute, s urezom s jedne strane. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Lorista 50 mg filmom obložene tablete: okrugle, konveksne, bijele, s urezom s jedne strane i ukošenim rubovima. Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

Lorista 100 mg filmom obložene tablete: ovalne, konveksne i bijele.

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 u bolesnika s hipertenzijom i šećernom bolesti tipa 2 praćenom proteinurijom $\geq 0,5$ g/dan kao dio antihipertenzivnog liječenja (vidjeti dijelove 4.3., 4.4., 4.5. i 5.1.).

H A L M E D
05 - 03 - 2024
ODOBRENO

- liječenje kroničnog zatajenja srca (u bolesnika ≥ 60 godina), kada liječenje ACE inhibitorima nije primjereno zbog nepodnošljivosti, osobito kašlja ili kontraindikacija. Bolesnici sa zatajenjem srca koji su stabilizirani ACE inhibitorom ne smiju biti prebačeni na terapiju losartanom. Takvi bolesnici bi morali imati ejskijsku frakciju lijevog ventrikula $\leq 40\%$ i biti klinički stabilni te uzimati provjerenu terapiju za kronično zatajenje srca.
- smanjenje rizika od moždanog udara u hipertenzivnih bolesnika s hipertrofijom lijevog ventrikula dokumentiranom EKG-om (vidjeti dio 5.1. Ispitivanje LIFE, Rasa).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Hipertenzija

Uobičajena početna doza i doza održavanja za većinu bolesnika je 50 mg jednom dnevno. Maksimalni antihipertenzivni učinak postiže se 3 do 6 tjedana nakon početka liječenja. Neki bolesnici mogu imati dodatnu korist ako im se doza povisi na 100 mg jedanput dnevno (ujutro).

Losartan se može uzimati s drugim lijekovima za liječenje hipertenzije, osobito diureticima (npr. hidroklorotiazidom) (vidjeti dijelove 4.3., 4.4., 4.5. i 5.1.).

Hipertenzivni bolesnici sa šećernom bolesti tipa 2 i proteinurijom $\geq 0,5$ g/dan

Uobičajena početna doza iznosi 50 mg jednom dnevno. Mjesec dana nakon početka terapije i nadalje, doza se može povećati na 100 mg jednom dnevno prema vrijednostima krvnog tlaka. Lorista se može uzimati s drugim antihipertenzivnim lijekovima (npr. diureticima, blokatorima kalcijevih kanala, alfa-ili beta-blokatorima, te lijekovima s centralnim djelovanjem) (vidjeti dijelove 4.3., 4.4., 4.5., i 5.1.), kao i s inzulinom i drugim najčešće korištenim hipoglikemicima (npr. derivatima sulfonilureje, glitazonima i inhibitorima glukozidaze).

Zatajenje srca

U bolesnika sa zatajenjem srca uobičajena početna doza losartana iznosi 12,5 mg jednom dnevno. U većini slučajeva dozu treba titrirati u tjednim razmacima (tj. 12,5 mg dnevno, 25 mg dnevno, 50 mg dnevno, 100 mg dnevno, do maksimalne doze od 150 mg jednom dnevno) ovisno o tome kako bolesnik podnosi dozu.

Smanjivanje rizika od moždanog udara u bolesnika s hipertenzijom koji imaju hipertrofiju lijevog ventrikula dokumentiranu EKG-om

Uobičajena početna doza losartana je 50 mg jednom dnevno. Ovisno o vrijednostima krvnog tlaka, može se dodati niska doza hidroklorotiazida i/ili povećati doza losartana na 100 mg jednom dnevno.

Posebne populacije

Primjena u bolesnika sa smanjenim intravaskularnim volumenom

U bolesnika sa smanjenim intravaskularnim volumenom (npr. bolesnika liječenih visokim dozama diuretika) treba razmotriti primjenu početne doze od 25 mg jednom dnevno (vidjeti dio 4.4.).

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i bolesnika na hemodijalizi

Prilagođavanje početne doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i bolesnika na hemodijalizi nije potrebno.

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre u anamnezi neophodno je razmotriti primjenu niže doze. Nema iskustava u liječenju bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Zbog toga je losartan kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Pedijatrijska populacija

6 mjeseci – manje od 6 godina starosti

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

6 do 18 godina starosti

U bolesnika koji mogu progutati tablete preporučena doza iznosi 25 mg jednom dnevno u onih s tjelesnom težinom >20 do <50 kg. (U iznimnim slučajevima doza se može povisiti na maksimalno 50 mg jednom dnevno). Doziranje je potrebno prilagoditi prema odgovoru krvnog tlaka.

U bolesnika >50 kg, uobičajena doza iznosi 50 mg jednom dnevno. U iznimnim slučajevima doza se može prilagoditi na maksimalno 100 mg jednom dnevno. Doze iznad 1,4 mg/kg (ili iznad 100 mg) dnevno u pedijatrijskih bolesnika nisu ispitivane.

Primjena losartana se ne preporučuje u djece mlađe od 6 godina, zbog ograničenih podataka za tu skupinu bolesnika.

Ne preporučuje se primjena u djece s vrijednošću glomerularne filtracije <30 ml/min/1,73 m², jer nema dostupnih podataka (vidjeti i dio 4.4.).

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

Primjena u starijih bolesnika

Iako je neophodno razmotriti započinjanje liječenja s 25 mg u bolesnika starijih od 75 godina, u starijih bolesnika obično nije potrebno prilagođavanje doze.

Način primjene

Losartan tablete treba progutati uz čašu vode.

Losartan tablete mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Drugo i treće tromjesečje 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

Bolesnici s anamnezom angioedema (oticanje lica, usana, ždrijela i/ili jezika) moraju se pomno nadzirati (vidjeti dio 4.8.).

Hipotenzija i poremećaj ravnoteže tekućine/elektrolita

U bolesnika sa smanjenim volumenom i/ili nedostatkom natrija zbog terapije visokim dozama diuretika, ograničenog unosa soli, proljeva ili povraćanja, može doći do simptomatske hipotenzije, osobito nakon prve doze ili nakon povećanja doze. Prije početka liječenja losartanom potrebno je korigirati takva stanja ili primijeniti nižu početnu dozu (vidjeti dio 4.2.). To se odnosi i na djecu u dobi od 6 do 18 godina.

Poremećaji ravnoteže elektrolita

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, sa ili bez šećerne bolesti, česti su poremećaji ravnoteže elektrolita, o kojima treba voditi računa. U kliničkom ispitivanju u bolesnika sa šećernom bolešću tipa

2 i nefropatijom, incidencija hiperkalijemije bila je viša u skupini liječenoj losartanom, u usporedbi sa skupinom koja je uzimala placebo (vidjeti dio 4.8.). Zbog toga treba pomno nadzirati koncentracije kalija u plazmi, kao i vrijednosti klirensa kreatinina, osobito u bolesnika sa zatajenjem srca i klirensom kreatinina između 30 i 50 ml/min.

Ne preporučuje se istodobna primjena diuretika koji štede kalij, dodatka kalija i zamjena soli koje sadrže kalij ili drugih lijekova koji mogu povisiti razinu kalija u serumu (npr. lijekova koji sadrže trimetoprim) s losartanom (vidjeti dio 4.5.).

Oštećenje funkcije jetre

S obzirom na farmakokinetičke podatke koji ukazuju na značajno povišenje koncentracije losartana u plazmi u bolesnika s cirozom, neophodno je razmotriti primjenu niže doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre u anamnezi. Ne postoji terapijsko iskustvo s primjenom losartana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, pa se stoga losartan ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2., 4.3. i 5.2.).

Losartan se također ne preporučuje u djece s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2.).

Oštećenje funkcije bubrega

Kao posljedica inhibicije renin-angiotenzinskog sustava prijavljene su promjene funkcije bubrega, uključujući zatajenje bubrega (posebice u bolesnika čija je funkcija bubrega ovisna o renin-angiotenzin-aldosteronskom sustavu kao što su bolesnici s teškom kardijalnom insuficijencijom ili od ranije postojećom renalnom disfunkcijom). Kao i kod drugih lijekova koji utječu na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, porast ureje i kreatinina u krvi je također zabilježen u bolesnika s obostranom stenozom renalnih arterija ili stenozom arterije solitarnog bubrega; te promjene renalne funkcije mogu biti reverzibilne nakon prestanka liječenja. Losartan se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s obostranom stenozom renalnih arterija ili stenozom arterije solitarnog bubrega.

Primjena u pedijatrijskih bolesnika s poremećajem funkcije bubrega

Losartan se ne preporučuje u djece s vrijednošću glomerularne filtracije <30 ml/min/1,73 m², jer nema dostupnih podataka (vidjeti dio 4.2.).

Tijekom liječenja losartanom neophodno je redovito nadziranje funkcije bubrega, zbog mogućnosti pogoršanja. To je osobito važno kod primjene losartana uz postojanje drugih poremećaja (vrućica, dehidracija) koji mogu pogoršati funkciju bubrega.

Pokazalo se da istodobna primjena losartana i ACE-inhibitora može oštetiti funkciju bubrega, pa se zbog toga istodobna primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.).

Transplantacija bubrega

Nema iskustava u bolesnika s nedavnom transplantacijom bubrega.

Primarni hiperaldosteronizam

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom obično neće reagirati na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije renin-angiotenzinskog sustava. Zbog toga se primjena losartana ne preporučuje.

Koronarna bolest srca i cerebrovaskularna bolest

Kako i kod drugih antihipertenzivnih lijekova, prekomjerno sniženje krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiovaskularnom i cerebrovaskularnom bolesti može rezultirati infarktom miokarda ili moždanim udarom.

Zatajenje srca

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

Nema dovoljno terapijskih iskustava s losartanom u bolesnika sa zatajenjem srca i istodobnim teškim oštećenjem funkcije bubrega, u bolesnika s teškim zatajenjem srca (NYHA skupine IV) kao i u

bolesnika sa zatajenjem srca i simptomatskim, po život opasnim aritmijama srca. Zbog toga se losartan treba koristiti s oprezom u tim skupinama bolesnika. Kombinaciju losartana s beta-blokatorom treba koristiti s oprezom (vidjeti dio 5.1.).

Stenoza aortne i mitralne valvule, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i kod drugih vazodilatatora, indiciran je poseban oprez u bolesnika s aortnom ili mitralnom stenozom ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Trudnoća

Losartan se ne smije uvoditi u terapiju tijekom trudnoće. Osim u slučaju kada se nastavak liječenja losartanom ne smatra neophodnim, bolesnicama koje planiraju trudnoću treba uvesti zamjensku antihipertenzivnu terapiju koje ima utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se ustanovi trudnoća, liječenje losartanom treba odmah prekinuti te, ako je primjereno, započeti sa zamjenskom terapijom (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

Druga upozorenja i mjere opreza

Kao što je opaženo kod inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima, čini se da su losartan i drugi antagonisti angiotenzina manje učinkoviti u snižavanju krvnog tlaka u pripadnika crne rase nego u ostalih rasa, možda zbog veće prevalencije stanja s niskim vrijednostima renina u hipertenzivnoj populaciji crne rase.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije 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

Lorista sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Drugi antihipertenzivni lijekovi mogu pojačati hipotenzivne učinke losartana. Istodobna primjena s drugim lijekovima koji mogu izazvati hipotenziju kao nuspojavu (poput tricikličkih antidepresiva, antipsihotika, baklofena i amifostina) može povećati rizik pojave hipotenzije.

Losartan se uglavnom metabolizira putem citokroma P450 (CYP) 2C9 do aktivnog metabolita karboksilne kiseline. U kliničkom ispitivanju je ustanovljeno da flukonazol (inhibitor CYP2C9) smanjuje izloženost aktivnom metabolitu za približno 50%. Ustanovljeno je kako je istodobno liječenje losartanom i rifampicinom (induktor metaboličkih enzima) smanjilo koncentracije aktivnog metabolita u plazmi za 40%. Klinički značaj tih učinaka nije poznat. Nije ustanovljena razlika u izloženosti kod istodobnog liječenja fluvastatinom (slab inhibitor CYP2C9).

Kao i kod drugih lijekova koji blokiraju angiotenzin II ili njegove učinke, istodobna primjena drugih lijekova koji zadržavaju kalij (npr. diuretici koji štede kalij: amilorid, triamteren, spironolakton) ili lijekova koji mogu povisiti razine kalija (npr. heparin, lijekovi koji sadrže trimetoprim), dodataka s kalijem ili zamjenskih soli koje sadrže kalij može dovesti do povećanja kalija u serumu. Ne preporučuje se njihova istodobna primjena.

Reverzibilni porast koncentracije litija u serumu te toksičnost litija prijavljeni su kod istodobne primjene litija i ACE inhibitora. Vrlo rijetki slučajevi zabilježeni su i kod antagonista receptora

angiotenzina II. Istodobnu primjenu litija i losartana treba provoditi s oprezom. Ako je primjena te kombinacije dokazano neophodna, za vrijeme istodobne primjene se preporučuje pomno nadziranje razine litija u serumu.

Kada se antagonisti angiotenzina II primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (tj. selektivnim COX-2 inhibitorima, acetilsalicilatnom kiselinom u anti-inflamatornim dozama i neselektivnim NSAID-ima), može doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka. Istodobna primjena antagonista angiotenzina II ili diuretika i NSAID-a može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja renalne funkcije, uključujući mogućnost akutnog zatajenja bubrega te do porasta kalija u serumu, osobito u bolesnika s već oslabljenom funkcijom bubrega. Kombinaciju treba primjenjivati s oprezom, osobito u starijih. Bolesnici moraju biti primjereno hidrirani; potrebno je voditi računa o nadzoru renalne funkcije nakon početka istodobnog liječenja te redovito 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, hiperkalijemija 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.).

Sok od grejpa sadrži komponente koje inhibiraju enzime CYP450 i mogu sniziti koncentraciju aktivnog metabolita losartana, što može smanjiti terapijski učinak. Potrebno je izbjegavati konzumaciju soka od grejpa prilikom uzimanja losartan tableta.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena 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 dokazi koji se odnose na rizik teratogenosti nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu potpuno potvrđeni. Međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. S obzirom da nema podataka iz kontroliranih epidemioloških ispitivanja o riziku kod primjene antagonista angiotenzin II receptora (AIIRA), smatra se da postoji sličan rizik za ovu klasu lijekova. Osim u slučaju kada se nastavak liječenja s AIIRA ne smatra neophodnim, u liječenju bolesnica koje planiraju trudnoću treba primijeniti zamjensko antihipertenzivno liječenje, koje ima utvrđen profil sigurnosti za primjenu tijekom trudnoće. Kada se ustanovi trudnoća, liječenje losartanom se mora odmah prekinuti te, ako je potrebno, primijeniti zamjensko liječenje.

Poznato je da izloženost terapiji inhibitorima angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće inducira fetotoksičnost u ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, usporavanje okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3.).

Ako je došlo do izloženosti losartanu od drugog tromjesečja trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrežne funkcije i kostiju lubanje.

Dojenčad majki koje su uzimale losartan treba pažljivo pratiti zbog mogućnosti pojave hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Dojenje

S obzirom da nema podataka o primjeni losartana za vrijeme dojenja, Lorista se tijekom dojenja ne preporučuje. Prednost treba dati zamjenskoj terapiji lijekovima s bolje utvrđenim sigurnosnim profilima za vrijeme dojenja, osobito tijekom dojenja novorođenčeta ili prijevremeno rođenog djeteta.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima nisu provedena. Međutim, prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima potrebno je voditi računa o tome da se kod uzimanja antihipertenzivne terapije povremeno mogu javiti omaglica i omamljenost, osobito na početku liječenja ili kod povećanja doze.

4.8 Nuspojave

Losartan se ispitivao u kliničkim ispitivanjima na sljedeći način:

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

U tim je kliničkim ispitivanjima najčešća nuspojava bila omaglica.

Učestalost nuspojave navedenih u nastavku definirana je prema sljedećim pravilima:

Vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Učestalost nuspojave zabilježenih u placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet

Nuspojava	Učestalost nuspojave prema indikaciji				Ostalo
	Hipertenzija	Hipertenzivni bolesnici s hipertrofijom lijeve klijetke	Kronično zatajenje srca	Hipertenzija i diabetes tip 2 s bolešću bubrega	
Poremećaji krvi i limfnog sustava					
anemija			često		nepoznato
trombocitopenija					nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava					
reakcije preosjetljivosti, anafilaktičke reakcije, angioedem*, i vaskulitis**					rijetko
Psihijatrijski poremećaji					
depresija					nepoznato
Poremećaji živčanog sustava					
omaglica	često	često	često	često	
somnolencija	manje često				
glavobolja	manje često		manje često		
poremećaji spavanja	manje često				
parestezija			rijetko		
migrena					nepoznato
disgeuzija					nepoznato
Poremećaji uha i labirinta					
vertoglavica	često	često			
tinitus					nepoznato

Srčani poremećaji					
palpitacije	manje često				
angina pectoris	manje često				
sinkopa			rijetko		
atrijska fibrilacija			rijetko		
cerebrovaskularni inzult			rijetko		
Krvožilni poremećaji					
(ortostatska) hipotenzija (uključujući ortostatske učinke ovisne o dozi)	manje često		često	često	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja					
dispneja			manje često		
kašalj			manje često		nepoznato
Poremećaji probavnog sustava					
bol u abdomenu	manje često				
opstipacija	manje često				
dijareja			manje često		nepoznato
mučnina			manje često		
povraćanje			manje često		
Poremećaji jetre i žuči					
pankreatitis					nepoznato
hepatitis					rijetko
oštećenje funkcije jetre					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 sustava i vezivnog tkiva					
mialgija					nepoznato
artralgija					nepoznato
rabdomioliza					nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					
oštećenje funkcije bubrega			često		
zatajenje bubrega			često		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki					
erektilna disfunkcija/impotencija					nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene					
astenija	manje često	često	manje često	često	
umor	manje često	često	manje često	često	
edem	manje često				
malaksalost					nepoznato
Pretrage					
hiperkalijemija	često		manje često	često	
povećanje alanin aminotransferaze (ALT) [§]	rijetko				
povećanje ureje u krvi te kreatinina i kalija u serumu			često		
hiponatremija					nepoznato
hipoglikemija				često	

* Uključujući oticanje larinksa, glasnica, lica, usana, farinksa i/ili jezika (uzrokujući opstrukciju dišnih puteva); u nekih od ovih bolesnika u prošlosti je zabilježena pojava angioedema u vezi s primjenom drugih lijekova uključujući ACE inhibitore.

** Uključujući Henoch-Schönleinova purpuru.

|| Osobito u bolesnika s intravaskularnom deplecijom, npr. bolesnici s teškim zatajenjem srca ili liječeni visokim dozama diuretika.

† Često u bolesnika koji su primili 150 mg losartana umjesto 50 mg losartana.

‡ U kliničkim ispitivanjima provedenim u bolesnika s dijabetesom tipa 2 s nefropatijom, 9,9% bolesnika liječenih tabletama losartana i 3,4% bolesnika koji su dobivali placebo razvilo je hiperkalijemiju >5,5 mmol/l.

§ Obično se povlači nakon prekida terapije.

Sljedeće dodatne nuspojave češće su se dogodile u bolesnika koji su dobivali losartan u odnosu na bolesnike koji su dobivali placebo (učestalost nepoznata): bol u leđima, infekcije mokraćnog sustava te simptomi nalik gripi.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

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

Pedijatrijska populacija

Čini se da je profil nuspojava u pedijatrijskih bolesnika sličan onom opaženom u odraslih bolesnika. Podaci za pedijatrijsku populaciju 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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu 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 se može javiti zbog stimulacije parasimpatikusa (vagusa).

Liječenje predoziranja

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

Mjere liječenja ovise o vremenu proteklom od unosa lijeka te o vrsti i težini simptoma. Stabilizacija kardiovaskularnog sustava treba biti prioritet. Nakon oralnog unosa indicirana je primjena dovoljne doze aktivnog ugljena. Nakon toga je potrebno pažljivo pratiti vitalne parametre i po potrebi ih korigirati.

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 sintetski, oralni antagonist receptora angiotenzina II (tip AT₁). Angiotenzin II, jak vazokonstriktor, primarni je aktivni hormon renin/angiotenzinskog sustava i predstavlja značajni čimbenik u patofiziologiji hipertenzije. Angiotenzin II se veže na AT₁ receptor koji se nalazi u mnogim tkivima (npr. glatkim mišićima krvnih žila, nadbubrežnim žlijezdama, bubrezima i u srcu) i izaziva nekoliko važnih bioloških djelovanja, uključujući vazokonstrikciju i oslobađanje aldosterona. Angiotenzin II također stimulira proliferaciju glatkih mišićnih stanica.

H A L M E D
05 - 03 - 2024
ODOBRENO

Losartan selektivno blokira AT₁ receptor. *In vitro* i *in vivo* losartan i njegov farmakološki aktivan metabolit karboksilne kiseline E-3174 blokiraju sve fiziološki relevantne učinke angiotenzina II, bez obzira na izvor ili put njegove sinteze.

Losartan nema agonistički učinak i ne blokira druge hormonske receptore ili ionske kanale značajne u kardiovaskularnoj regulaciji. Pored toga, losartan ne inhibira ACE (kininazu II), enzim koji razgrađuje bradikinin i zbog toga ne dolazi do pojačavanja neželjenih učinaka koji su posredovani bradikininom.

Tijekom primjene losartana eliminacija negativne povratne sprege angiotenzina II na sekreciju renina rezultira povećanom reninskom aktivnošću plazme (PRA). Povećana PRA vodi do porasta angiotenzina II u plazmi. Unatoč tim porastima, antihipertenzivno djelovanje i supresija koncentracije aldosterona u plazmi su održani, što ukazuje na učinkovitu blokadu receptora angiotenzina II. Nakon prestanka uzimanja losartana, razine PRA i angiotenzina II vraćaju se unutar tri dana na početne vrijednosti.

I losartan i njegov glavni aktivni metabolit imaju daleko veći afinitet za AT₁-receptor nego za AT₂-receptor. Aktivni metabolit je 10 do 40 puta aktivniji od losartana, ako se za usporedbu uzimaju mase ovih spojeva.

Ispitivanja bolesnika s hipertenzijom

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, primjena losartana jednom dnevno u bolesnika s blagom do umjerenom esencijalnom hipertenzijom dovela je do statistički značajnog smanjenja sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka. Mjerenja krvnog tlaka 24 sata nakon doziranja u usporedbi s 5-6 sati nakon doziranja pokazala su smanjenje krvnog tlaka tijekom 24 sata; prirodni diurnalni ritam bio je očuvan. Smanjenje krvnog tlaka na kraju intervala doziranja iznosilo je 70-80% od vrijednosti opažene 5-6 sati nakon doziranja.

Prekid liječenja losartanom u hipertenzivnih bolesnika nije rezultirao naglim porastom krvnog tlaka (*rebound*). Unatoč izrazitom smanjenju krvnog tlaka, losartan nije imao klinički značajnih učinaka na frekvenciju srca.

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

LIFE ispitivanje

Kliničko ispitivanje LIFE (engl. *Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*) je randomizirano, trostruko slijepo ispitivanje s aktivnom kontrolom provedeno u 9193 bolesnika s hipertenzijom u dobi 55 do 80 godina s hipertrofijom lijevog ventrikula dokumentiranom EKG-om. Bolesnici su randomizirani na losartan 50 mg ili na atenolol 50 mg jednom dnevno. Ako ciljna vrijednost krvnog tlaka (< 140/90 mmHg) nije bila postignuta, dodavao se prvo hidroklorotiazid (12,5 mg), a zatim se prema potrebi povisila doza losartana ili atenolola na 100 mg jednom dnevno. Drugi antihipertenzivi, s izuzetkom ACE-inhibitora, antagonista angiotenzina II ili beta-blokatora, dodavani su po potrebi radi postizanja ciljne vrijednosti krvnog tlaka.

Prosječno vrijeme praćenja iznosilo je 4,8 godina.

Primarni ishod bio je kompozit kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta što je mjereno smanjenjem kombinirane incidencije kardiovaskularne smrtnosti, moždanog udara i infarkta miokarda. Krvni tlak je značajno snižen do sličnih razina u dvije skupine. Liječenje losartanom je rezultiralo 13% smanjenjem rizika ($p=0,021$, 95% interval pouzdanosti 0,77-0,98) u usporedbi s atenololom u bolesnika koji su postigli primarni kompozitni ishod. To je najvećim dijelom pripisano smanjenju incidencije moždanog udara. Liječenje losartanom je smanjilo rizik od moždanog udara za 25% u usporedbi s atenololom ($p=0,001$, 95% interval pouzdanosti 0,63-0,89). Stope kardiovaskularne smrtnosti i infarkta miokarda nisu se značajno razlikovale između tretiranih skupina.

Rasa

U LIFE ispitivanju bolesnici crne rase liječeni losartanom imali su veći rizik od događaja obuhvaćenih primarnim kombiniranim ishodom, tj. od kardiovaskularnog događaja (npr. infarkt miokarda, kardiovaskularna smrt), te osobito od moždanog udara, u usporedbi s bolesnicima crne rase koji su liječeni atenololom. Zbog toga rezultati opaženi kod losartana u usporedbi s atenololom u LIFE studiji, s obzirom na kardiovaskularni morbiditet/mortalitet, nisu primjenjivi na bolesnike crne rase s hipertenzijom i hipertrofijom lijevog ventrikula.

RENAAL ispitivanje

Ispitivanje RENAAL (engl. *Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II receptor Antagonist Losartan*) je kontrolirano kliničko ispitivanje u 1513 bolesnika s dijabetesom tipa 2 i proteinurijom, s ili bez hipertenzije u kojem je 751 bolesnik liječen losartanom. Cilj ispitivanja bio je dokazati nefroprotektivni učinak losartankalija pored dobiti koje ima sniženje krvnog tlaka. Bolesnici s proteinurijom i serumskim kreatininom od 1,3 - 3,0 mg/dl randomizirani su u skupinu koja je primala 50 mg losartana jednom dnevno, čija se doza po potrebi titrirala radi postizanja zadovoljavajućeg odgovora krvnog tlaka, ili u skupinu s placebom, s konvencionalnom antihipertenzivnom terapijom u podlozi, izuzev ACE inhibitora i antagonista angiotenzina II. Ispitivači su upućeni da titriraju dozu ispitivanog lijeka do 100 mg jednom dnevno prema potrebi; 72% bolesnika je veći dio vremena uzimao dnevnu dozu od 100 mg. Druga antihipertenzivna sredstva (diuretici, antagonisti kalcija, blokatori alfa- i beta-receptora i također antihipertenzivi s centralnim djelovanjem) bili su dopušteni kao dodatna terapija ovisno o potrebama u obje skupine. Bolesnici su praćeni do 4,6 godina (3,4 godine u prosjeku). Primarni ishod ispitivanja bio je kompozitni ishod udvostručenja serumskog kreatinina, terminalni stadij zatajenja bubrega (potreba za dijalizom ili transplantacijom) ili smrt.

Rezultati su pokazali da je liječenje losartanom (327 događaja) u usporedbi s placebom (359 događaja) rezultiralo 16,1% smanjenjem rizika ($p = 0,022$) u bolesnika koji su postigli primarni kompozitni ishod. U smislu sljedećih individualnih i kombiniranih komponenti primarnog ishoda, rezultati su pokazali značajno smanjenje rizika u skupini liječenoj losartanom: 25,3% smanjenje rizika za udvostručenje serumskog kreatinina ($p = 0,006$); 28,6% smanjenje rizika za terminalni stadij zatajenja bubrega ($p=0,002$); 19,9 % smanjenje rizika za terminalni stadij zatajenja bubrega ili smrt ($p=0,009$); 21,0 % smanjenje rizika za udvostručenje serumskog kreatinina ili terminalni stadij zatajenja bubrega ($p=0,01$).

Između dviju skupina bolesnika nije bilo značajne razlike u postotku smrtnih slučajeva zbog svih komponenata primarnog pokazatelja ishoda.

Bolesnici su općenito dobro podnosili losartan u ovom ispitivanju, što je vidljivo iz stope odustajanja od terapije zbog štetnih događaja, koja je bila usporediva sa skupinom koja je primala placebo.

HEAAL ispitivanje

HEAAL ispitivanje (engl. *The Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan*) 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) u kojih je liječenje ACE inhibitorima bilo neprikladno. Bolesnici su randomizirani tako da su dobivali 50 mg losartana jednom dnevno ili 150 mg losartana, uz konvencionalnu terapiju, isključujući ACE-inhibitore.

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

Rezultati su pokazali da je primjena losartana u dozi od 150 mg (828 slučajeva) u usporedbi s 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 učestalosti hospitalizacije zbog zatajenja srca. Liječenje losartanom u dozi od 150 mg smanjuje 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 hiperkalemija 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.

ELITE I i ELITE II ispitivanje

U ispitivanju ELITE, 48-tjednom ispitivanju provedenom u 722 bolesnika sa zatajenjem srca (NYHA skupina II-IV), nije opažena razlika između bolesnika liječenih losartanom i bolesnika liječenih kaptoprilom u smislu primarnog ishoda dugoročne promjene renalne funkcije. Opažanje iz ispitivanja ELITE prema kojem je, u usporedbi s kaptoprilom, losartan smanjio mortalitetni rizik, nije bilo potvrđeno u naknadnom ispitivanju ELITE II, što je u nastavku objašnjeno.

U ispitivanju ELITE II, losartan u dozi od 50 mg jednom dnevno (početna doza 12,5 mg, povećana do 25 mg, a zatim 50 mg jednom dnevno) uspoređivao se s kaptoprilom 50 mg tri puta dnevno (početna doza 12,5 mg, povećana do 25 mg, a zatim do 50 mg tri puta dnevno). Primarni pokazatelj ishoda ovog prospektivnog ispitivanja bio je smanjenje svih uzroka smrtnosti.

U tom je ispitivanju praćeno 3152 bolesnika sa zatajenjem srca (NYHA skupina II-IV) gotovo dvije godine (median: 1,5 godina) kako bi se utvrdilo je li losartan superioran u usporedbi s kaptoprilom u smanjenju općeg mortaliteta. Primarni ishod nije pokazao nikakve statistički značajne razlike između losartana i kaptoprila u smanjenju općeg mortaliteta.

U oba komparatorom kontrolirana (ne placebo kontrolirana) klinička ispitivanja u bolesnika sa zatajenjem srca podnošljivost losartana bila je bolja od podnošljivosti kaptoprila, mjereno na osnovi značajno niže stope odustajanja od terapije zbog nuspojava i značajno niže učestalosti kašlja.

Povećani mortalitet opažen je u ELITE II u male podskupine (22% svih bolesnika sa zatajenjem srca/HF) koja je uzimala beta-blokatore na početku ispitivanja.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *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 (engl. *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

H A L M E D
05 - 03 - 2024
ODOBRENO

pedijatrijskih bolesnika s hipertenzijom u dobi od 6 do 16 godina s tjelesnom težinom >20 kg i vrijednošću glomerularne filtracije >30 ml/min/1,73 m². Bolesnici s težinom >20 kg do <50 kg primali su 2,5 mg; 25 mg ili 50 mg losartana dnevno, a bolesnici s težinom >50 kg primali su 5 mg, 50 mg ili 100 mg losartana dnevno. Nakon tri tjedna liječenja, losartan primijenjen jedanput dnevno snizio bi najnižu vrijednost krvnog tlaka ovisno o dozi..

Općenito, postojao je terapijski odgovor ovisan o dozi. Odnos u smislu odgovora na dozu postao je izrazito vidljiv usporedbom skupine s niskom dozom sa skupinom koja je uzimala srednju dozu (razdoblje I: -6,2 mmHg nasuprot -11,65 mmHg), međutim bio je slabiji kod usporedbe skupine sa srednjom dozom sa skupinom koja je uzimala visoku dozu (razdoblje I: -11,65 mmHg nasuprot -12,21 mmHg). Činilo se kako najniže ispitivane doze, 2,5 mg i 5 mg, što odgovara prosječnoj dnevnoj dozi od 0,07 mg/kg, nisu imale konzistentni antihipertenzivni učinak.

Ovi su rezultati potvrđeni tijekom razdoblja II ispitivanja u kojem su bolesnici randomizirani na nastavak primjene losartana ili placebo, nakon tri tjedna liječenja. Razlika u porastu krvnog tlaka u usporedbi s placebom bila je najveća u skupini sa srednjom dozom (6,70 mmHg uz srednju dozu u usporedbi s 5,38 mmHg uz visoku dozu). Porast dijastoličkog krvnog tlaka na kraju intervala doziranja bio je isti u bolesnika koji su primali placebo i bolesnika koji su nastavili primati losartan u najnižoj dozi u svakoj skupini, što je ponovno ukazivalo na činjenicu kako najniža doza u svakoj skupini nije imala značajan antihipertenzivni učinak.

Dugotrajni učinci losartana na rast, pubertet i opći razvoj nisu ispitivani. Dugoročna djelotvornost antihipertenzivnog liječenja losartanom u djetinjstvu radi smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta i mortalitet je utvrđena.

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 placebom i aktivnom kontrolom (amlodipin) 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 dnevno). Amlodipin se davao u dozi od 0,05 mg/kg do 0,2 mg/kg (do maksimalne doze od 5 mg dnevno).

Općenito je, nakon 12 tjedana liječenja, u bolesnika koji su primali losartan, proteinurija 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 ispitivani su tijekom 3 godine u otvorenom sigurnosnom produžetku istog ispitivanja, u kojem su svi bolesnici koji su završili početno ispitivanje u trajanju od 12 tjedana bili pozvani da se uključe. Ukupno 268 bolesnika uključeno je u otvorenu produženu fazu ispitivanja te su bili ponovno randomizirani u skupine koje su primale losartan (N=134) ili enalapril (N=134), a 109 bolesnika imalo je ≥ 3 godine dodatnog praćenja (prethodno utvrđeno kao točka prekida za >100 bolesnika koji su završili 3 godine dodatnog praćenja). Rasponi doza primijenjenih prema procjeni ispitivača bili su 0,30 do 4,42 mg/kg/dan losartana i 0,2 do 1,13 mg/kg/dan enalapрила. Tijekom nastavka ispitivanja u većine bolesnika nije bila prekoračena maksimalna dnevna doza od 50 mg u osoba koje imaju

H A L M E D
05 - 03 - 2024
O D O B R E N O

<50 kg i 100 mg u osoba koje imaju >50 kg.

Ukratko, rezultati dobiveni tijekom nastavka ispitivanja sigurnosti ukazuju da se losartan općenito dobro podnosi te da dovodi do smanjenja proteinurije bez utjecaja na brzinu glomerularne filtracije tijekom 3 godine. U bolesnika s normalnim krvnim tlakom (n=205), enalapril je imao brojčano veći učinak na proteinuriju (-33,0% (95% CI -47,2;-15,0) u usporedbi s losartanom -16,6% (95% CI -34,9; 6,8)); te na brzinu glomerularne filtracije (9,4 (95% CI 0,4; 18,4) u odnosu na -4,0 (95% CI -13,1; 5,0) ml/min/1,73 m²). U bolesnika s hipertenzijom (n=49), losartan je imao brojčano veći učinak na proteinuriju (-44,5% (95% CI -64,8; -12,4) naspram -39,5% (95% CI -62,5; -2,2)) te na brzinu glomerularne filtracije (18,9 (95% CI 5,2; 32,5) naspram -13,4 (95% CI -27,3; 0,6)) ml/min/1,73 m².

Provedeno je otvoreno kliničko ispitivanje doznog režima kako bi se ispitali sigurnost i djelotvornost primjene losartana u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci do 6 godina s hipertenzijom. Ukupno 101 bolesnik bio je randomiziran u jednu od tri skupine s različitom početnom dozom 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, 27 su djeca u dobi od 6 do 23 mjeseca. Lijek iz ispitivanja bio je titriran na slijedeću dozu u 3., 6. i 9. tjednu ispitivanja u bolesnika koji nisu dosegli ciljnu razinu krvnog tlaka i koji još nisu dosegli maksimalnu dozu losartana (1,4 mg/kg/dan, a da ne prelazi dozu od 100 mg/dan).

Od 99 bolesnika koji su primali lijek iz ispitivanja, 90 (90,9%) bolesnika nastavilo je produžetak ispitivanja sa praćenjima svaka 3 mjeseca. Medijan trajanja liječenja bio je 264 dana.

Ukratko, srednja vrijednost smanjenja krvnog tlaka u odnosu na početnu slična je u svim liječenim skupinama (promjena vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka 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 i dijastolički krvni tlak.

Primjena losartana u dozi od 1,4 mg/kg u djece u dobi od 6 mjeseci do 6 godina s hipertenzijom nakon 12 tjedana liječenja općenito se dobro podnosila. Sveukupni sigurnosni profil usporediv je između ispitanih skupina.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Losartan se dobro apsorbira nakon oralne primjene i podliježe metabolizmu prvog prolaza nakon čega se formira njegov aktivni metabolit karboksilne kiseline i drugi neaktivni metaboliti. Sustavna bioraspoloživost losartan tableta iznosi približno 33%. Srednje vršne koncentracije losartana i njegovog aktivnog metabolita postižu se tijekom 1 sata, odnosno 3-4 sata.

Distribucija

Više od 99% losartana i njegovog aktivnog metabolita vezano je na proteine plazme, uglavnom na 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 losartankalija označenog s ¹⁴C, radioaktivnost koja cirkulira u plazmi se prvenstveno pripisuje losartanu i njegovom aktivnom metabolitu. Minimalna pretvorba losartana u njegov aktivni metabolit opažena je u približno 1% ispitanika.

Pored aktivnog metabolita, stvaraju se i neaktivni metaboliti.

Eliminacija

Klirens losartana i njegovog aktivnog metabolita iz plazme je oko 600 ml/min, odnosno 50 ml/min. Bubrežni klirens losartana i njegovog aktivnog metabolita je oko 74 ml/min, odnosno 26 ml/min. Prilikom oralne primjene losartana, oko 4% doze se izlučuje nepromijenjeno urinom, a oko 6% doze



se izlučuje urinom kao aktivni metabolit. Farmakokinetika losartana i njegovog aktivnog metabolita je linearna kod oralnih doza losartankalija do 200 mg.

Nakon peroralne primjene, koncentracije losartana i njegovog aktivnog metabolita u plazmi se smanjuju polieksponencijalno s terminalnim poluvijekom od oko 2 sata, odnosno 6 do 9 sati. Tijekom doziranja od 100 mg jednom dnevno, ni losartan niti njegov aktivni metabolit ne nakupljaju se značajno u plazmi.

I bilijarno i renalno izlučivanje doprinose eliminaciji losartana i njegovih metabolita. Nakon peroralne doze/intravenske primjene losartana označenog s ^{14}C u ljudi, oko 35% odnosno 43% radioaktivnosti se pronalazi u urinu, a 58% odnosno 50% u stolici.

Osobitosti u bolesnika

U starijih bolesnika s hipertenzijom, koncentracije losartana i njegovog aktivnog metabolita u plazmi bitno se ne razlikuju od koncentracija koje se nalaze u mladih bolesnika s hipertenzijom.

U bolesnika s hipertenzijom razine losartana u plazmi bile su do dva puta više nego u bolesnika s hipertenzijom, dok se razine aktivnog metabolita u plazmi u muškaraca i žena nisu razlikovale.

Nakon peroralne primjene u bolesnika s blagom do umjerenom alkoholom induciranom cirozom jetre, razine losartana i njegovog aktivnog metabolita u plazmi bile su 5 odnosno 1,7 puta veće od onih koje su zapažene u mladih muških dobrovoljaca (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Koncentracije losartana u plazmi nisu promijenjene u bolesnika s klirensom kreatinina većim od 10 ml/min. U usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom, AUC za losartan je približno 2 puta viša u bolesnika na hemodijalizi.

Koncentracije aktivnog metabolita u plazmi nisu promijenjene u bolesnika s bubrežnim poremećajem ili u bolesnika na hemodijalizi.

Hemodijaliza ne odstranjuje niti losartan niti njegov aktivni metabolit iz krvotoka.

Farmakokinetika u pedijatrijskih bolesnika

Farmakokinetika losartana ispitivana je u 50 pedijatrijskih bolesnika s hipertenzijom u dobi >1 mjeseca do <16 godina nakon oralne primjene približno 0,54 do 0,77 mg/kg losartana jednom dnevno (srednje doze).

Rezultati su pokazali da aktivni metabolit nastaje iz losartana u svim dobnim skupinama. Rezultati su pokazali približno slične farmakokinetičke parametre losartana nakon oralne primjene u dojenčadi i male djece, predškolske djece, školske djece 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 dojenčadi/starije dojenčadi bila je usporedivo visoka.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. U ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze, primjena losartana dovela je do smanjenja parametara crvenih krvnih stanica (eritrocita, hemoglobina, hematokrita), porasta ureje-N u serumu i povremenih povećanja serumskog kreatinina, smanjenja težine srca (bez histološkog korelata) i gastrointestinalnih promjena (lezije sluznice, ulkusi, erozije, krvarenje). Kao i druge tvari koje izravno utječu na renin-angiotenzinski sustav, poznato je da losartan inducira štetne učinke po kasni fetalni razvoj, rezultirajući fetalnom smrću i malformacijama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra

laktoza hidrat
celuloza, prah
škrob, prethodno geliran
kukuruzni škrob
celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Film ovojnica

hipromeloza
talk
propilenglikol
titanijev dioksid (E171)
boja quinoline yellow (E104) – samo za 12,5 mg i 25 mg filmom obložene tablete

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Samo za 50 mg:

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (PVC/PVDC//Al): 28 filmom obloženih tableta, u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

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

Lorista 12,5 mg filmom obložene tablete: HR-H-179830064
Lorista 25 mg filmom obložene tablete: HR-H-931494542
Lorista 50 mg filmom obložene tablete: HR-H-497241006
Lorista 100 mg filmom obložene tablete: HR-H-937551557

H A L M E D
05 - 03 - 2024
ODOBRENO

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Lorista 12,5 mg, 25 mg i 100 mg filmom obložene tablete:

Datum prvog odobrenja: 08. 12. 2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23.07.2015.

Lorista 50 mg filmom obložene tablete:

Datum prvog odobrenja: 26. 06. 2006.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23.07.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

05. ožujka 2024.

H A L M E D
05 - 03 - 2024
ODOBRENO