

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Lotan 50 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Lotan 50 mg filmom obložena tableta sadrži 50 mg losartankalija.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna Lotan 50 mg filmom obložena tableta sadrži 25,5 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Okrugle, bijele filmom obložene tablete, promjera 7 mm.

### 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 odraslih bolesnika s hipertenzijom i šećernom bolešću tipa 2 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 u odraslih bolesnika kada se primjena inhibitora enzima konvertaze angiotenzina (ACE inhibitora) smatra neprikladnom za daljnju terapiju zbog nepodnošljivosti, *osobito kašlja*, ili kontraindikacije. U bolesnika sa zatajenjem srca stabiliziranih pomoću ACE inhibitora, terapija tim ACE inhibitorom ne smije se zamijeniti losartanom. Takvi bi bolesnici morali imati e젝cijsku frakciju lijeve klijetke  $\leq 40\%$  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. Ispitivanje LIFE, Rasa).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### **Hipertenzija**

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

Losartan se može uzimati s drugim antihipertenzivnim lijekovima, osobito 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 jednom dnevno. Doza se može povećati na 100 mg jednom dnevno na temelju odgovora krvnog tlaka nakon mjesec ili više dana liječenja. Losartan se može uzimati s drugim antihipertenzivnim lijekovima (npr. diureticima, blokatorima kalcijevih kanala, alfa ili beta blokatorima i lijekovima koji djeluju centralno) (vidjeti dijelove 4.3., 4.4., 4.5. i 5.1.), kao i s inzulinom i drugim hipoglikemicima koji se obično primjenjuju u liječenju šećerne bolesti (npr. sulfonilureje, glitazoni i inhibitori glukozidaze).

***Zatajenje srca***

Uobičajena početna doza losartankalija u bolesnika sa zatajenjem srca je 12,5 mg jednom dnevno. Općenito, doza se titrira u razmaku od tjedan dana (tj.: 12,5 mg na dan, 25 mg na dan, 50 mg na dan, 100 mg na dan do maksimalne doze od 150 mg jednom dnevno), ovisno o podnošljivosti za bolesnika.

Molimo uzmite u obzir da Lotan tablete nisu dostupne na tržištu u dozama od 12,5 mg i 25 mg, ali su druge tablete losartankalija u dozama od 12,5 mg i 25 mg dostupne na tržištu te ih treba koristiti za postizanje doziranja.

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

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

**Dodatni podaci o posebnim populacijama**

*Primjena u bolesnika sa smanjenim intravaskularnim volumenom:*

U bolesnika sa smanjenim intravaskularnim volumenom (npr. oni koji se liječe visokim dozama diuretika), potrebno je razmotriti početnu dozu od 25 mg jednom dnevno (vidjeti dio 4.4.). Molimo uzmite u obzir da Lotan tablete nisu dostupne na tržištu u dozi od 25 mg, ali su druge tablete losartankalija u dozi od 25 mg dostupne na tržištu te ih treba koristiti za postizanje doziranja ukoliko se liječenje započinje dozom od 25 mg.

*Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i bolesnika na hemodijalizi:*

Nije potrebno prilagođavati početnu dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i bolesnika na hemodijalizi.

*Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre:*

Potrebno je razmotriti primjenu niže doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre u anamnezi. Nema iskustva u liječenju bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, pa je stoga primjena losartana kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.). Molimo uzmite u obzir da Lotan tablete nisu dostupne na tržištu u dozama od 12,5 mg i 25 mg, ali su druge tablete losartankalija u dozama od 12,5 mg i 25 mg dostupne na tržištu te ih treba koristiti za postizanje doziranja.

*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*

Za bolesnike koji mogu progutati tablete, preporučena doza je 25 mg jednom dnevno u bolesnika s tjelesnom težinom >20 kg do <50 kg. (U iznimnim slučajevima doza se može povećati na maksimalno 50 mg jednom dnevno). Doziranje je potrebno prilagoditi ovisno o učinku na krvni tlak.

Lotan tablete nisu dostupne u dozi od 25 mg, ali su na tržištu dostupne druge tablete losartankalija u dozi od 25 mg te ih treba koristiti za postizanje doziranja.

U bolesnika s tjelesnom težinom >50 kg, uobičajena doza je 50 mg jednom dnevno. U iznimnim slučajevima doza se može prilagoditi do maksimalno 100 mg jednom dnevno. Nije se ispitivala primjena doze iznad 1,4 mg/kg (ili više od 100 mg) na dan u pedijatrijskih bolesnika.

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

Ne preporučuje se primjena losartana u djece s brzinom glomerularne filtracije < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, jer nema dostupnih podataka (također vidjeti dio 4.4.).

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

#### *Primjena u starijih osoba*

Iako je u bolesnika starijih od 75 godina potrebno razmotriti započinjanje liječenja dozom od 25 mg, prilagodba doze u starijih bolesnika obično nije potrebna.

Lotan tablete nisu dostupne u dozi od 25 mg, ali su na tržištu dostupne druge tablete losartankalija u dozi od 25 mg te ih treba koristiti za postizanje doziranja ukoliko se liječenje započinje dozom od 25 mg.

#### Način primjene

Lotan tablete moraju se progutati cijele uz čašu vode.

Lotan tablete se mogu uzimati uz obrok ili neovisno o obroku.

### **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 m<sup>2</sup> (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.)).

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Preosjetljivost

*Angioedem.* Potrebno je pažljivo pratiti bolesnike s angioedemom u anamnezi (oticanje lica, usana, grla i/ili jezika) (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, osobito nakon prve doze ili povećanja doze. Takvi se poremećaji moraju korigirati prije primjene losartana ili je potrebno primijeniti nižu početnu dozu (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 oštećenjem funkcije 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 je bila veća u skupini bolesnika liječenih losartanom nego u skupini koja je primala placebo (vidjeti dio 4.8.). Stoga se koncentracije kalija u plazmi, kao i vrijednosti klirensa kreatinina, moraju pažljivo pratiti, osobito u bolesnika sa zatajenjem srca i klirensom kreatinina između 30-50 ml/min.

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

### Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre u anamnezi mora se razmotriti primjena niže doze, 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 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 ne preporučuje za primjenu u djece s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2.).

### Oštećenje funkcije bubrega

Kao posljedica inhibicije renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, zabilježene su promjene funkcije bubrega uključujući zatajenje bubrega (konkretno, u bolesnika čija funkcija bubrega ovisi o renin-angiotenzin-aldosteronskom sustavu, poput bolesnika s teškom srčanom insuficijencijom ili s postojećim poremećajem funkcije bubrega). Kao i pri primjeni drugih lijekova koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, zabilježeno je povišenje ureje i kreatinina u serumu u bolesnika s obostranom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije jedinoga bubrega; ove promjene u funkciji bubrega mogu biti reverzibilne nakon prekida terapije. Losartan se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s obostranom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije jedinog bubrega.

### Primjena u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

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

Funkciju bubrega potrebno je redovito pratiti tijekom liječenja losartanom, jer se može pogoršati. To vrijedi osobito prilikom primjene losartana u stanjima (vrućica, dehidracija) koja mogu oštetiti funkciju bubrega.

Pokazalo se da istodobna primjena losartana i ACE inhibitora može oštetiti funkciju bubrega pa se stoga ne preporučuje njihova istodobna primjena (vidjeti dio 4.5.).

### Transplantacija bubrega

Nema iskustva s primjenom losartana u bolesnika kojima je nedavno presađen bubreg.

### Primarni hiperaldosteronizam

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

### Koronarna bolest srca i cerebrovaskularna bolest

Kao i pri primjeni drugih antihipertenzivnih lijekova, pretjerano sniženje krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću može izazvati infarkt miokarda ili moždani udar.

### Zatajenje srca

U bolesnika sa zatajenjem srca, s ili bez prisutnog oštećenja funkcije bubrega, postoji – kao i pri primjeni drugih lijekova koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav – rizik 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 opasnim srčanim aritmijama. Stoga se u ove skupine 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, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i pri primjeni ostalih vazodilatatora, potreban je poseban oprez u bolesnika koji boluju od aortalne ili mitralne stenoze ili opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.

#### Trudnoća

Liječenje losartanom se ne smije započeti tijekom trudnoće. Osim ako se nastavak liječenja losartanom ne smatra neophodnim, bolesnicama koje planiraju trudnoću potrebno je zamijeniti losartan alternativnom antihipertenzivnom terapijom, koja se po svojem profilu sigurnosti primjene može provjereno primjenjivati u trudnoći. Kada se utvrdi trudnoća, liječenje losartanom mora se odmah prekinuti te, ako je potrebno, započeti s drugom antihipertenzivnom 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 djelotvorni u snižavanju krvnog 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 funkcije bubrega (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 provoditi samo pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje funkcije bubrega, elektrolita i krvnog tlaka.

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

#### Pomoćne tvari

Lotan filmom obložene tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Drugi antihipertenzivi mogu pojačati hipotenzivno djelovanje losartana. Istodobna primjena s drugim lijekovima čija nuspojava može biti hipotenzija (poput tricikličkih antidepressiva, antipsihotika, baklofena i amifostina) može povećati rizik od hipotenzije.

Losartan se pretežno 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 istodobno liječenje losartanom i rifampicinom (induktor metaboličkih enzima) smanjuje koncentraciju aktivnog metabolita u plazmi

za 40%. Kliničko značenje ovog učinka nije poznato. Nije pronađena razlika u izloženosti tijekom istodobnog liječenja fluvastatinom (slabi inhibitor CYP2C9).

Kao i pri primjeni drugih lijekova koji blokiraju angiotenzin II ili njegove učinke, istodobna primjena lijekova koji čuvaju 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. Njihova istodobna primjena se ne preporučuje.

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 započeti 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 inhibitorima COX-2, acetilsalicilatnom kiselinom u protuupalnim dozama i neselektivnim nesteroidnim protuupalnim lijekovima), može doći do smanjenja antihipertenzivnog učinka. Istodobna primjena antagonista angiotenzina II ili diuretika i nesteroidnih protuupalnih lijekova može povećati rizik od pogoršanja funkcije bubrega, uključujući i 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. Nakon uvođenja terapije i povremeno tijekom istodobne primjene ovih lijekova, bolesnike je potrebno primjereno hidrirati i razmotriti potrebu nadzora funkcije bubrega.

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 funkcija bubrega (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

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

Epidemiološki dokazi postojanja rizika od teratogenih posljedica izlaganja ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu potpuno potvrđeni. Međutim, ne može se isključiti mogućnost da je rizik donekle povišen. Premda ne postoje podaci iz kontroliranih epidemioloških ispitivanja o riziku povezanom s antagonistima receptora angiotenzina II, lijekovi iz ove klase mogu nositi slične rizike. Osim ako se nastavak liječenja antagonistima angiotenzin II receptora ne smatra neophodnim, u bolesnica koje planiraju trudnoću potrebno je promijeniti antihipertenzivnu terapiju drugim lijekovima koji se prema svom profilu sigurnosti primjene mogu provjereno primjenjivati u trudnoći. Kad se utvrdi trudnoća, potrebno je odmah prekinuti liječenje losartanom i prema potrebi, uvesti alternativnu terapiju.

Poznato je da izlaganje antagonistima angiotenzin II receptora tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće može izazivati fetotoksične učinke u ljudi (oslabljena funkcija bubrega, oligohidramnion, usporeno okoštavanje lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (također 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 treba pažljivo pratiti zbog hipotenzije (također vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

#### Dojenje

Budući da ne postoje dostupni podaci o uporabi losartana tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena i prednost se daje alternativnim lijekovima s bolje utvrđenim profilima sigurnosti primjene tijekom dojenja, osobito tijekom dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja losartana na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, u slučaju upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, potrebno je imati na umu da ponekad za vrijeme uzimanja antihipertenzivne terapije mogu nastupiti omaglica ili omamljenost, osobito u početku 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 LIFE ispitivanje, dio 5.1.),
- u kontroliranim kliničkim ispitivanjima 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 osoba sa šećernom bolešću 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 niže navedenih nuspojava definira 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 ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 1. Učestalost nuspojava zabilježenih u placebo 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	
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>					
anemija			često		nepoznato
trombocitopenija					nepoznato
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>					
reakcije preosjetljivosti, anafilaktičke reakcije, angioedem* i vaskulitis**					rijetko

<b>Psihijatrijski poremećaji</b>					
depresija					nepoznato
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>					
omaglica	često	često	često	često	
somnolencija	manje često				
glavobolja	manje često		manje često		
poremećaji spavanja	manje često				
parestezija			rijetko		
migrena					nepoznato
disgeuzija					nepoznato
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>					
vrtočlavičica	često	često			
tinitus					nepoznato
<b>Srčani poremećaji</b>					
palpitacije	manje često				
angina pektoris	manje često				
sinkopa			rijetko		
atrijska fibrilacija			rijetko		
cerebrovaskularni inzult			rijetko		
<b>Krvožilni poremećaji</b>					
(ortostatska) hipotenzija (uključujući ortostatske učinke povezane s dozom) <sup>  </sup>	manje često		često	često	
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>					
dispneja			manje često		
kašalj			manje često		nepoznato
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>					
bol u abdomenu	manje često				
opstipacija	manje često				
dijareja			manje često		nepoznato
mučnina			manje često		
povraćanje			manje često		
<b>Poremećaji jetre i žući</b>					
pankreatitis					nepoznato
hepatitis					rijetko
promjene jetrene funkcije					nepoznato
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>					
urtikarija			manje često		nepoznato
pruritus			manje često		nepoznato



osip	manje često		manje često		nepoznato
fotoosjetljivost					nepoznato
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>					
mijalgija					nepoznato
artralgija					nepoznato
rabdomioliza					nepoznato
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>					
oštećenje funkcije bubrega			često		
zatajenje bubrega			često		
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>					
erektilna disfunkcija/ impotencija					nepoznato
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>					
astenija	manje često	često	manje često	često	
umor	manje često	često	manje često	često	
edem	manje često				
malaksalost					nepoznato
<b>Pretrage</b>					
hiperkalijemija	često		manje često †	često ‡	
povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) §	rijetko				
povišene vrijednosti ureje u krvi, povišene vrijednosti 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 bio je prijavljen angioedem povezan s primjenom drugih lijekova, uključujući i ACE inhibitore

\*\* Uključujući Henoch-Schönlein purpuru

‖ Posebno u bolesnika sa smanjenim intravaskularnim volumenom, npr. u bolesnika s teškim zatajenjem srca ili u bolesnika liječenih visokim dozama diuretika

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

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

§ Najčešće se povuklo s prekidom liječenja

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

*Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:*

Kao posljedica inhibicije renin-angiotenzin-aldosteronskog 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

Čini se da je profil nuspojava u pedijatrijskoj populaciji 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 se traži 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 (vagus).

#### *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 je potrebno strogo nadzirati vitalne parametre i korigirati ih 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 angiotenzina II (tip AT<sub>1</sub>). Angiotenzin II, potentni vazokonstriktor, primarni je djelatni hormon renin-angiotenzinskog sustava i uvelike određuje patofiziologiju hipertenzije. Svojim vezanjem na AT<sub>1</sub>-receptore, koji se nalaze u mnogim tkivima (npr. glatki mišići krvnih žila, nadbubrežne žlijezde, bubrezi i srce), angiotenzin II dovodi do značajnih bioloških reakcija uključujući vazokonstrikciju i oslobađanje aldosterona. Angiotenzin II također stimulira proliferaciju stanica glatkih mišića.

Losartan selektivno blokira AT<sub>1</sub>-receptor. *In vitro* i *in vivo* losartan i njegov farmakološki aktivan metabolit karboksilne kiseline E-3174 blokiraju sva fiziološki važna djelovanja angiotenzina II, bez obzira na njegovo porijeklo ili 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 (kininaza II), enzim koji razgrađuje bradikinin. Posljedično, ne pojačavaju se neželjeni učinci djelovanja bradikinina.

Tijekom primjene losartana dolazi do inhibicije negativne povratne sprege angiotenzina II na lučenje renina, što dovodi do pojačane aktivnosti renina u plazmi. Pojačana aktivnost renina u plazmi dovodi do povišenja angiotenzina II u plazmi. Čak i s povišenim angiotenzinom II, antihipertenzivno djelovanje i supresija aldosterona u plazmi su održani, što upućuje na djelotvornu blokadu receptora angiotenzina II. Nakon prekida terapije losartanom, aktivnost renina u plazmi i vrijednosti angiotenzina II snižavaju se na početne vrijednosti u roku od tri dana.

Losartan i njegov glavni aktivni metabolit imaju puno veći afinitet za AT<sub>1</sub>-receptor nego za AT<sub>2</sub>-receptor. Aktivni metabolit ima 10 do 40 puta jače djelovanje od iste količine losartana.

### Ispitivanja u bolesnika s hipertenzijom

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima primjena losartana jedanput na dan u bolesnika s blagom do umjerenom esencijalnom hipertenzijom dovela je do statistički značajnog sniženja sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka. Mjerenje krvnog tlaka 24 sata nakon primjene doze u odnosu na mjerenje tlaka 5 do 6 sati nakon primjene doze pokazalo je da je krvni tlak snižen tijekom 24 sata. Pritom se održao prirodni dnevni ritam krvnog tlaka. Sniženje krvnog tlaka u vrijeme neposredno prije primjene sljedeće doze 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 krvnog tlaka (engl. *rebound* fenomen). Unatoč značajnom sniženju krvnog 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, djelatnom tvari kontrolirano ispitivanje provedeno u 9193 bolesnika u dobi od 55 do 80 godina s hipertenzijom i elektrokardiografski potvrđenom hipertrofijom lijeve klijetke. Bolesnici su bili randomizirani u skupinu koja je primala 50 mg losartana jedanput na dan odnosno u skupinu koja je primala 50 mg atenolola jedanput na dan. Ako se nije postigla ciljna vrijednost krvnog tlaka (< 140/90 mmHg), terapiji se najprije dodavao hidroklorotiazid (12,5 mg), a ako je bilo potrebno, doza losartana ili atenolola potom se povećavala na 100 mg jedanput na dan. Ako je bilo potrebno, toj su terapiji dodavani i drugi antihipertenzivi, osim ACE inhibitora, antagonista angiotenzina II i beta-blokatora, kako bi se postigao ciljni krvni tlak.

Prosječno vrijeme praćenja bolesnika iznosilo je 4,8 godina.

Primarni pokazatelj ishoda bila je kombinacija kardiovaskularnog pobola i smrtnosti, mjerena smanjenjem incidencije smrtnih slučajeva zbog kardiovaskularnih uzroka, moždanog udara i infarkta miokarda. Krvni tlak je bio 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 pokazatelj ishoda. 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 viši rizik od nastanka primarnog kombiniranog ishoda, tj., kardiovaskularnog događaja (npr. infarkt miokarda,

smrt zbog kardiovaskularnih uzroka) te osobito moždanog udara nego pripadnici crne rase koji su se liječili atenololom. Stoga se rezultati uočeni s losartanom 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. *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 širom svijeta u 1513 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i proteinurijom, s ili bez hipertenzije, u kojem je 751 bolesnik uzimao losartan.

Cilj ispitivanja bio je dokazati zaštitno djelovanje losartankalija na bubrege, osim i povrh koristi od samog snižavanja krvnog tlaka.

Bolesnici s proteinurijom i koncentracijom serumskog kreatinina 1,3-3,0 mg/dl bili su randomizirani u skupinu koja je primala 50 mg losartana jedanput na dan, čija se doza titrirala prema odgovoru tlaka na liječenje, ili u skupinu koja je primala placebo, uz uzimanje konvencionalnih antihipertenziva, osim ACE inhibitora i antagonista angiotenzina II.

Istraživači su primili uputu 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 pokazatelj ishoda bio je kombinirani ishod koji su činili udvostručena koncentracija serumskog kreatinina, završni stadij bolesti bubrega (potreba za dijalizom ili transplantacijom) i smrt.

Rezultati su pokazali da se liječenjem losartanom (327 slučajeva) u usporedbi s uzimanjem placeba (359 slučajeva) rizik od pojave navedenih slučajeva u bolesnika s kombiniranim primarnim pokazateljem ishoda smanjio za 16,1% ( $p=0,022$ ). Rezultati su pokazali statistički značajno smanjenje rizika u bolesnika liječenih losartanom za sljedeće pojedine i kombinirane komponente primarnog pokazatelja ishoda: smanjenje rizika od udvostručena koncentracije serumskog kreatinina za 25,3% ( $p=0,006$ ); smanjenje rizika od pojave završnog stadija bolesti bubrega za 28,6% ( $p=0,002$ ); smanjenje rizika od pojave završnog stadija bolesti bubrega ili smrti za 19,9% ( $p=0,009$ ); smanjenje rizika od udvostručena koncentracije serumskog kreatinina ili pojave završnog stadija bolesti bubrega za 21,0% ( $p=0,01$ ).

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

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

HEAAL ispitivanje (engl. *The Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan*) bilo je kontrolirano kliničko ispitivanje provedeno širom svijeta u kojem su sudjelovala 3834 bolesnika u dobi od 18 do 98 godina sa zatajenjem srca (NYHA klasa II-IV) koji ne podnose liječenje ACE inhibitorima. Bolesnici su bili randomizirani u skupine koje su primale 50 mg losartana jedanput dnevno ili 150 mg losartana, uz konvencionalnu terapiju koja ne uključuje ACE inhibitore.

Bolesnici su praćeni tijekom 4 godine (medijan trajanja praćenja 4,7 godina). Primarni ishod ispitivanja bio je kombinirani ishod svih smrtnih slučajeva ili hospitalizacija zbog zatajenja srca.

Rezultati su pokazali da je liječenje s 150 mg losartana (828 slučajeva) u usporedbi s primjenom 50 mg losartana (889 slučajeva) rezultiralo smanjenjem rizika od 10,1% ( $p=0,027$ , 95% interval

pouzdanosti 0,82-0,99) u broju bolesnika koji su dostigli primarnu kombiniranu točku ishoda. To je uglavnom moguće pripisati smanjenju incidencije hospitalizacija zbog zatajenja srca. Liječenje s 150 mg losartana smanjilo je rizik od hospitalizacija zbog zatajenja srca za 13,5% u odnosu na primjenu 50 mg losartana ( $p=0,025$ , 95% interval pouzdanosti 0,76-0,98). Stopa svih uzroka smrti nije bila značajno različita između ovih terapijskih skupina. Oštećenje funkcije bubrega, hipotenzija i hiperkalijemija češće su se javljale u skupini koja je primala 150 mg nego u skupini koja je primala 50 mg. Te nuspojave nisu dovele do značajno većeg broja prekida liječenja u skupini koja je primala 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 pokazatelj ishoda koji je činila dugotrajna promjena funkcije bubrega. U kliničkom ispitivanju ELITE I bilo je primijećeno 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, povišena na 25 mg, a zatim na 50 mg jedanput na dan) uspoređivao se s kaptoprilom u dozi od 50 mg triput na dan (početna doza od 12,5 mg, povišena na 25 mg i zatim na 50 mg triput na dan). Primarni pokazatelj ishoda ovog prospektivnog ispitivanja bilo je smanjenje svih uzroka smrtnosti.

U ovom se ispitivanju 3152 bolesnika sa zatajenjem srca (NYHA klasa II-IV) pratilo gotovo dvije godine (medijan trajanja praćenja: 1,5 godina) kako bi se utvrdilo smanjuje li losartan sve uzroke smrtnosti više od kaptoprila. Prema primarnim pokazateljima ishoda, nije bilo statistički značajne razlike između losartana i kaptoprila u smanjivanju svih uzroka smrtnosti.

U oba komparatorom kontrolirana klinička ispitivanja (ne placebom 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 uzimala beta blokatore.

#### 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

Antihipertenzivno djelovanje losartana provjerilo se 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 m<sup>2</sup>. Bolesnici s tjelesnom težinom > 20 kg do < 50 kg primali su 2,5 mg, 25 mg ili 50 mg losartana dnevno, dok su bolesnici s tjelesnom težinom > 50 kg primali 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 je terapijski odgovor ovisio o dozi. Odnos terapijskog odgovora i doze bio je izrazito vidljiv u skupini koja je primala nisku dozu u usporedbi sa skupinom koja je primala srednju dozu (razdoblje I: -6,2 mmHg naspram -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 naspram -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 dnevno, nemaju konzistentan učinak na sniženje krvnog tlaka.

Navedeni su rezultati bili potvrđeni tijekom razdoblja II ispitivanja u kojem su bolesnici bili randomizirani u skupinu koja je nakon prethodna tri tjedna liječenja nastavila liječenje losartanom ili u skupinu koja je nastavila liječenje placebo. Razlika u povišenju krvnog tlaka u usporedbi s placebo bila je najveća u skupini koja je uzimala srednju dozu (6,70 mmHg uz srednju dozu naspram 5,38 mmHg uz visoku dozu). Povišenje najniže vrijednosti dijastoličkog krvnog 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 nisu se ispitivali. Nije utvrđena ni dugotrajna djelotvornost antihipertenzivnog liječenja losartanom u djetinjstvu na smanjenje kardiovaskularnog pobola i smrtnosti.

U djece s hipertenzijom (N=60) i normalnim krvnim 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 se definirala kao omjer proteina i kreatinina u urinu  $\geq 0,3$ . Bolesnici s hipertenzijom (u dobi od 6 do 18 godina) randomizirani su u skupinu koja je primala losartan (n=30) ili u skupinu koja je primala amlodipin (n=30). Bolesnici s normalnim vrijednostima krvnog tlaka (u dobi od 1 do 18 godina) randomizirani su u skupinu koja je primala losartan (n=122) ili u 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).

Općenito je, nakon 12 tjedana liječenja, u bolesnika koji su primali losartan proteinurija bila statistički značajno smanjena za 36% od početnih vrijednosti u odnosu na proteinuriju koja je bila 1% veća 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 krvnog 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 krvnim

tlakom malo sniženje krvnog 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 krvnog tlaka. Međutim, moguće je da je sniženje krvnog 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  $\geq 3$  godine dodatnog praćenja (prethodno utvrđeno kao točka prekida za  $\geq 100$  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  $< 50$  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/1,73m<sup>2</sup>). 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/1,73m<sup>2</sup>.

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 sljedeću 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 peroralne primjene i podliježe metabolizmu prvog prolaza kroz jetru nakon čega se stvara aktivni metabolit karboksilne kiseline i drugi inaktivni metaboliti. Sistemska bioraspodivnost tableta losartana iznosi 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  $\geq 99\%$  za proteine plazme, i to ponajprije za albumine. Volumen distribucije losartana iznosi 34 litre.

### Biotransformacija

Oko 14% intravenski ili peroralno primijenjene doze losartana pretvori se u njegov aktivni metabolit. Radioaktivnost koja se pronađe u plazmi nakon peroralne i intravenske primjene losartankalija označenog izotopom  $^{14}\text{C}$  ponajprije se 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 aktivnog metabolita 26 ml/min. Oko 4% peroralno primijenjene doze losartana izluči se nepromijenjeno urinom, a približno 6% doze izluči se urinom u obliku aktivnog metabolita. Farmakokinetička krivulja losartana i njegovog aktivnog metabolita pokazuje linearan tok pri peroralnoj primjeni losartankalija u dozi do 200 mg.

Nakon peroralne primjene koncentracija losartana i njegova 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  $^{14}\text{C}$  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 mladih bolesnika s hipertenzijom.

Razine losartana u plazmi u bolesnika s hipertenzijom bile su do dva puta 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 mladih muških dobrovoljaca (vidi dijelove 4.2. i 4.4.).

Koncentracije losartana u plazmi nisu bile drugačije 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 drugačije 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 peroralne 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 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 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:*

laktoza hidrat

škrob, prethodno geliran

celuloza, mikrokristalična

magnezijev stearat

*Ovojnica:*

hidroksipropilceluloza

hipromeloza

titanijev dioksid (E171)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

28 (2x14) tableta u PVC/PE/PVDC//Al blisteru, u kutiji

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

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

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Mibe Pharmaceuticals d.o.o., Zavrtnica 17, 10 000 Zagreb

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

HR-H-200867923

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 07. veljače 2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 29. svibnja 2018.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

08. studenoga 2021.