

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

LOTAR 50 mg filmom obložene tablete
LOTAR 100 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lotar 50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg losartankalija.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna filmom obložena tableta sadrži 35,1 mg laktoze hidrata.

Lotar 100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg losartankalija.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna filmom obložena tableta sadrži 70,2 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

- Filmom obložena tableta

Lotar 50 mg filmom obložene tablete

Bijele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani. Dimenzije svake tablete su približno 8 mm.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Lotar 100 mg filmom obložene tablete

Svijetlo žute, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani. Dimenzije svake tablete su približno 10 mm.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

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 ejekcijsku 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 za većinu bolesnika iznosi 50 mg jednom dnevno. Maksimalni antihipertenzivni učinak postiže se nakon 3 do 6 tjedana od početka liječenja. Neki bolesnici mogu imati dodatnu korist ako im se doza povisi na 100 mg jednom na dan (ujutro). Losartan se može uzimati s drugim antihipertenzivnim lijekovima, naročito s diureticima (npr. hidroklorotiazidom) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

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

Uobičajena početna doza iznosi 50 mg jednom na dan. Doza se može povećati do 100 mg jedanput na dan ovisno o učinku na krvni tlak nakon mjesec ili više dana od početka liječenja. Losartan se može primjenjivati s drugim antihipertenzivima (npr. diureticima, blokatorima kalcijevih kanala, alfa ili beta-blokatorima i lijekovima centralnoga djelovanja) (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. sulfonilurejom, glitazonima i inhibitorima glukozidaze).

Zatajenje srca

Uobičajena početna doza losartankalija u bolesnika sa zatajenjem srca je 12,5 mg jedanput na dan. Dozu je obično potrebno titrirati u tjednim intervalima (npr.: 12,5 mg na dan, 25 mg na dan, 50 mg na dan, 100 mg na dan, do maksimalne doze od 150 mg), ovisno o podnošljivosti kod pojedinog bolesnika. Molimo uzmite u obzir da dostupne jačine Lotar tableta nisu prikladne za početno liječenje bolesnika sa zatajenjem srca kada su potrebne doze od 12,5 mg. Potrebno je koristiti druge tablete losartankalija dostupne na tržištu u jačini potrebnoj za postizanje doziranja.

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

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

Dodatni podaci o posebnim skupinama bolesnika

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 jedanput na dan (vidjeti dio 4.4).

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

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre u anamnezi potrebno je razmotriti primjenu niže doze losartana. Ne postoji iskustvo u liječenju bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, te je stoga primjena losartana kontraindicirana 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

Za bolesnike koji mogu progutati tablete, preporučena doza iznosi 25 mg jednom na dan u onih s tjelesnom težinom >20 do <50 kg. (U iznimnim slučajevima doza se može povisiti na maksimalno 50 mg jedanput na dan). Potrebno je prilagoditi doziranje ovisno o učinku na krvni tlak.

U bolesnika s tjelesnom težinom >50 kg uobičajena doza iznosi 50 mg jednom na dan. U iznimnim slučajevima doza se može povisiti na maksimalno 100 mg jedanput na dan. Nije se ispitivala primjena doze iznad 1,4 mg/kg (ili veće 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.

Losartan se ne preporučuje u djece s brzinom glomerularne filtracije < 30 ml/min/1,73 m², jer ne postoje raspoloživi podaci (vidjeti također dio 4.4).

Losartan se također ne preporučuje u djece s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti također dio 4.4).

Primjena u starijih osoba

Premda je potrebno razmotriti mogućnost da se liječenje započne dozom od 25 mg u bolesnika starijih od 75 godina, obično nije potrebno prilagođavanje doze u starijih osoba.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Lotar tablete se trebaju progutati, uz čašu vode.

Lotar tablete se mogu 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 Lotara s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem 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: 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 česta je pojava u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega sa ili bez šećerne bolesti i potrebno ju je korigirati. U kliničkom ispitivanju provedenom u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i nefropatijom, incidencija hiperkalijemije bila je viša u skupini 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 i 50 ml/min.

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

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika koji u anamnezi imaju podatak o oštećenju funkcije jetre 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 u djece s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Kao posljedica inhibicije renin-angiotenzinskog sustava, zabilježene su promjene funkcije bubrega uključujući zatajenje bubrega (osobito, u bolesnika čija bubrežna funkcija ovisi o sustavu renin-angiotenzin-aldosteron, kao što su bolesnici s teškom srčanom insuficijencijom ili 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 solitarnog bubrega; ove promjene u funkciji bubrega mogu biti reverzibilne nakon prekida liječenja. Losartan se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s obostranom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije solitarnog bubrega.

Primjena u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

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

Funkciju bubrega potrebno je redovito nadzirati 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

Ne postoji iskustvo 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-angiotenzin-aldosteronskog 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 prisutnim oštećenjem funkcije bubrega ili bez njega, postoji – kao i pri primjeni drugih lijekova koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav – rizik od teške arterijske hipotenzije i (često akutnog) oštećenja bubrežne funkcije.

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

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

Stenoza aortalne i mitralne valvule, 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 ne smije se započeti tijekom trudnoće. Osim ako se nastavak liječenja losartanom ne smatra neophodnim, bolesnicama koje planiraju trudnoću potrebno je zamijeniti losartan zamjenskom antihipertenzivnom terapijom, koja se po svojem sigurnosnom profilu primjene može provjereno primjenjivati u trudnoći. Kad se utvrdi trudnoća, liječenje losartanom potrebno je odmah prekinuti i, prema potrebi, započeti sa zamjenskom terapijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Ostala 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, 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

Lotar 50 mg i 100 mg filmom obložene tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

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

Reverzibilno povećanje serumske koncentracije i toksičnosti litija zabilježeno je pri istodobnoj primjeni litija i ACE inhibitora. Vrlo rijetko su zabilježeni i takvi slučajevi s antagonistima receptora angiotenzina II. Istodobna primjena litija i losartana mora se 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 COX-2 inhibitorima, 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 mogućnost akutnog zatajenja bubrega i povišenja serumskog kalija, osobito u bolesnika s već oslabljenom funkcijom bubrega. Ova se kombinacija lijekova mora primjenjivati s oprezom, osobito u starijih osoba. Bolesnici moraju biti primjereno hidrirani te je potrebno razmotriti potrebu za praćenjem bubrežne funkcije na početku istodobne primjene ovih lijekova te u određenim vremenskim razmacima nakon toga.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, 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

Ne preporučuje se primjena losartana 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 postojanja rizika od teratogenosti nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu potpuno potvrđeni. Međutim, ne može se isključiti mogućnost da je taj rizik malo povišen. Premda ne postoje podaci iz kontroliranih epidemioloških ispitivanja o riziku povezanom s inhibitorima receptora angiotenzina II, lijekovi iz ove klase mogu nositi slične rizike. Osim ako se nastavak liječenja inhibitorima receptora angiotenzina II 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 zamjensku terapiju.

Poznato je da izlaganje inhibitorima angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće izaziva fetotoksične učinke u ljudi (oslabljena funkcija bubrega, oligohidramnion, usporena osifikacija lubanje) i neonatalnu fetotoksičnost (zatajenje bubrega, hipotenziju, hiperkalijemiju) (vidjeti također dio 5.3).

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

Dojenčad čije su majke uzimale losartan potrebno je pažljivo pratiti zbog hipotenzije (vidjeti također 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 zamjenskim 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 na početku liječenja ili nakon povišenja 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 nuspojave navedenih u nastavku definirana je na sljedeći način: 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 ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

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

Nuspojava	Učestalost nuspojave prema indikaciji				Ostalo
	Hipertenzija	Bolesnici s hipertenzijom i hipertrofijom lijeve klijetke	Kronično zatajenje srca	Hipertenzija i šećerna bolest tipa 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				

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	Iskustva nakon stavljanja u promet
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 povezane s dozom)	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 žući					
pankreatitis					nepoznato
hepatitis					rijetko
promjene 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					
mijalgija					nepoznato
artralgija					nepoznato
rabdomioliza					nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					

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	
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 ¹	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 pojavljivale 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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja

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

Liječenje predoziranja

Ako se razvije simptomatska hipotenzija, potrebno je provesti 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

Mehanizam djelovanja

Losartan je sintetski oralni antagonist angiotenzin II receptora (tip AT₁). Angiotenzin II, potentni vazokonstriktor, primarni je djelatni hormon renin-angiotenzinskog sustava i važan čimbenik u patofiziologiji hipertenzije. Angiotenzin II svojim vezanjem na AT₁ receptore koji se nalaze u mnogim tkivima (npr. u glatkim mišićima krvnih žila, nadbubrežnim žlijezdama, bubrezima i srcu) dovodi do značajnih bioloških reakcija uključujući vazokonstrikciju i oslobađanje aldosterona. Angiotenzin II također stimulira proliferaciju stanica glatkih mišića.

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

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

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

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanja u bolesnika s hipertenzijom

Primjena losartana jedanput na dan u bolesnika s blagom do umjerenom esencijalnom hipertenzijom tijekom kontroliranih kliničkih ispitivanja dovela je do statistički značajnog sniženja sistoličkog i dijastoličkog 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 (*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 randomizacijom raspoređeni u skupinu koja je primala losartan u dozi od 50 mg jedanput na dan odnosno u skupinu koja je primala atenolol u dozi od 50 mg jedanput na dan. Ako se nije postigla ciljna vrijednost krvnog tlaka ($< 140/90$ mmHg), terapiji se najprije dodavao hidroklorotiazid (12,5 mg), a ako je bilo nužno, doza losartana ili atenolola potom se povećavala na 100 mg jedanput na dan. Ako je bilo nužno, toj su terapiji dodavani i drugi antihipertenzivi, osim ACE inhibitora, antagonista angiotenzina II i beta-blokatora, kako bi se postigao ciljni krvni tlak.

Prosječno vrijeme praćenja bolesnika iznosilo je 4,8 godina.

Primarni ishod ispitivanja bio 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 ishod. To se uglavnom moglo pripisati smanjenju incidencije moždanog udara. Liječenjem losartanom smanjio se rizik od moždanog udara za 25% u usporedbi s atenololom ($p=0,001$, 95% interval pouzdanosti 0,63 - 0,89). Stope smrtnosti zbog kardiovaskularnih uzroka i infarkta miokarda nisu se statistički značajno razlikovale između te dvije skupine bolesnika.

Rasa

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

Kliničko ispitivanje RENAAL

Kliničko ispitivanje RENAAL (*The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan*), tj. ispitivanje smanjenja pokazatelja ishoda u bolesnika sa šećernom bolešću neovisnom o inzulinu (NIDDM) liječenima losartanom, antagonistom receptora angiotenzina II, bilo je kontrolirano kliničko ispitivanje provedeno diljem svijeta u 1513 bolesnika sa šećernom

bolešću tipa 2 (NIDDM) i proteinurijom, sa hipertenzijom ili bez nje, u kojem je 751 bolesnik liječen losartanom.

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 randomizacijom raspoređeni u skupinu koja je primala losartan od 50 mg jedanput na dan, čija se doza titrirala radi postizanja zadovoljavajućeg odgovora krvnog tlaka, ili u skupinu koja je primala placebo, uz uzimanje konvencionalnih antihipertenziva, osim ACE inhibitora i antagonista angiotenzina II.

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

Rezultati su pokazali da je liječenje losartanom (327 slučajeva) u usporedbi s uzimanjem placeba (359 slučajeva) smanjilo rizik od pojave navedenih slučajeva u bolesnika s kombiniranim primarnim ishodom za 16,1% ($p=0,022$). Rezultati su pokazali statistički značajno smanjenje rizika u bolesnika liječenih losartanom za sljedeće pojedinačne i kombinirane komponente primarnog pokazatelja ishoda: smanjenje rizika od udvostručenja 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 udvostručenja 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 bilo kojeg uzroka. U ovom se ispitivanju losartan općenito dobro podnosio, sudeći po sličnim stopama prekida liječenja zbog nuspojava u odnosu na skupinu koja je primala placebo.

Kliničko ispitivanje HEAAL

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

Bolesnici su praćeni kroz razdoblje dulje od četiri godina (medijan 4,7 godina). Primarni ishod studije bio je kombinirani ishod kojeg su činili smrtni slučajevi 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 primarnu kombiniranu točku ishoda. To se uglavnom odnosilo na smanjenje učestalosti hospitalizacije zbog zatajenja srca. Liječenje losartanom u dozi od 150 mg smanjilo je rizik od hospitalizacije zbog zatajenja srca za 13,5% u odnosu na liječenje losartanom u dozi od 50 mg ($p = 0,025$, 95% interval pouzdanosti 0,76 - 0,98). Stopa smrtnosti bilo kojeg uzroka nije se značajno razlikovala između te dvije skupine. Oštećenje funkcije bubrega, hipotenzija, i hiperkalijemija bili su češći u skupini koja je dobivala 150 mg losartana u odnosu na skupinu koja je dobivala 50 mg losartana, ali te nuspojave nisu dovele do značajno češćeg prekida terapije u skupini koja je dobivala 150 mg losartana.

Klinička ispitivanja ELITE I i ELITE II

U kliničkom ispitivanju ELITE provedenom u trajanju od 48 tjedana u 722 bolesnika sa zatajenjem srca (NYHA klasa II-IV) nije primijećena razlika između bolesnika liječenih losartanom i onih liječenih kaptoprilom s obzirom na primarni ishod kojeg je činila dugotrajna promjena funkcije bubrega. U kliničkom ispitivanju ELITE I 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, povećana 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, povećana na 25 mg i zatim na 50 mg triput na dan). Primarni ishod ovog prospektivnog ispitivanja bila je smrtnost zbog bilo kojeg uzroka.

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

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

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

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron 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 hiperkalijemije, 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 (hiperkalijemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Pedijatrijska populacija

Hipertenzija u pedijatrijskoj populaciji

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

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

Navedeni su rezultati bili potvrđeni tijekom II razdoblja ispitivanja u kojem su bolesnici bili randomizirani u skupinu koja je nakon prethodna tri tjedna liječenja nastavila liječenje losartanom ili 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 nasuprot 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 djece nisu ispitivani. Nije utvrđena ni dugotrajna djelotvornost antihipertenzivnog liječenja losartanom u djetinjstvu na smanjenje kardiovaskularnog pobola i smrtnosti.

U djece s hipertenzijom (N=60) i normalnim 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 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 krvnog tlaka (u dobi od 1 do 18 godina) randomizacijom su bili raspoređeni u skupinu koja je primala losartan (n=122) ili skupinu koja je primala placebo (n=124). Losartan se davao u dozi od 0,7 mg/kg do 1,4 mg/kg (do maksimalne doze od 100 mg na dan). Amlodipin se davao u dozi od 0,05 mg/kg do 0,2 mg/kg (do maksimalne doze od 5 mg na dan).

Općenito, nakon 12 tjedana liječenja, u bolesnika koji su primali losartan, proteinurija je bila statistički značajno smanjena, za 36% u odnosu na početne vrijednosti, naspram povećanja od 1% u odnosu na početne vrijednosti u skupini koja je primala placebo/amlodipin ($p \leq 0,001$). Bolesnici s hipertenzijom koji su primali losartan imali su smanjenje proteinurije u odnosu na početne vrijednosti od -41,5% (95% CI -29,9; -51,1) u odnosu na +2,4% (95% CI -22,2; 14,1) u skupini koja je primala amlodipin. Sniženje sistoličkog i dijastoličkog 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.

Dugoročni učinci losartana u djece s proteinurijom praćeni su kroz razdoblje do tri godine u otvorenom produženom ispitivanju te iste studije, s ciljem praćenja sigurnosti primjene losartana, a u kojem su bili pozvani na sudjelovanje svi bolesnici koji su završili 12-tjedno osnovno kliničko ispitivanje. U tom produžetku ispitivanja bilo je uključeno ukupno 268 bolesnika, koji su bili ponovno randomizirani u skupinu koja je dobivala losartan (N = 134) i skupinu koja je dobivala enalapril (n =

134), a 109 bolesnika je bilo praćeno ≥ 3 godina (unaprijed definirani kriterij za prekid je bio ≥ 100 bolesnika koji su završili trogodišnje praćenje u razdoblju produžene faze ispitivanja). Raspon doza losartana i enalapрила, prema procjeni ispitivaća, iznosio je 0,30-4,42 mg/kg/dan i 0,02-1,13 mg/kg/dan, respektivno. Tijekom nastavka ispitivanja u većine bolesnika nije bila prekoraćena 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 brojćano veći učinak na proteinuriju (-33,0% (95% CI -47,2; -15,0) u odnosu na losartan -16,6% (95% CI -34,9; 6,8)) i 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/1,73m²). U hipertenzivnih bolesnika ($n = 49$), losartan je imao brojćano veći učinak na proteinuriju (-44,5% (95% CI -64,8; -12,4) u odnosu na -39,5% (95% CI -62,5; -2,2)) i brzinu glomerularne filtracije (18,9 (95% CI 5,2; 32,5) u odnosu na -13,4 (95% CI -27,3; 0,6)) ml/min/1,73m².

Provedeno je otvoreno klinićko 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 bila 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 lijećenja bio je 264 dana.

Ukratko, srednja vrijednost smanjenja krvnog tlaka u odnosu na početnu slična je u svim lijećenim skupinama (promjena vrijednosti sistolićkog krvnog tlaka od početne do 3. tjedna lijećenja 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 dijastolićkog krvnog tlaka od početne do 3. tjedna lijećenja 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 statistićki znaćajnog o dozi ovisnog učinka na sistolićki i dijastolićki 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 lijećenja općenito se dobro podnosila. Sveukupni sigurnosni profil pokazao se da je usporediv između ispitanih skupina.

5.2. Farmakokinetićka svojstva

Apsorpcija

Losartan se dobro resorbira nakon oralne primjene i podliježe metabolizmu prvog prolaska kroz jetru nakon ćega se formira njegov aktivni metabolit karboksilne kiseline i drugi inaktivni metaboliti. Sistemska bioraspoloživost losartan tableta iznosi otprilike 33%. Srednja vršna koncentracija losartana u plazmi postiže se za 1 sat, a njegovog aktivnog metabolita za 3 do 4 sata.

Distribucija

I losartan i njegov aktivni metabolit vežu se $\geq 99\%$ na proteine plazme, i to primarno na albumine. Volumen distribucije losartana iznosi 34 L.

Biotransformacija

Oko 14% intravenski ili oralno primijenjene doze losartana pretvori se u njegov aktivni metabolit. Radioaktivnost koja se pronade u plazmi nakon oralne i intravenske primjene losartankalija oznaćenog izotopom ¹⁴C ponajprije se pripisuje losartanu i njegovom aktivnom metabolitu. Minimalna pretvorba losartana u njegov aktivni metabolit uoćena 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, dok bubrežni klirens iznosi oko 74 ml/min, odnosno 26 ml/min. Oko 4% oralno primijenjene doze losartana izluči se nepromijenjeno urinom, a oko 6% doze izluči se urinom u obliku aktivnog metabolita. Pri primjeni oralne doze do 200 mg losartankalija, farmakokinetika losartana i njegovog aktivnog metabolita je linearna.

Nakon oralne primjene koncentracija losartana i njegovog aktivnog metabolita u plazmi pada višestruko eksponencijalno s poluvremenom eliminacije od 2 sata, odnosno od 6 do 9 sati. Tijekom primjene doze od 100 mg jednom 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 primjene oralne doze, odnosno intravenske primjene losartana označenog pomoću ¹⁴C u ljudi, 35% odnosno 43 % radioaktivnosti može se pronaći u urinu, a 58% odnosno 50 % u fecesu.

Osobitosti u bolesnika

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

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

Nakon oralne primjene u bolesnika s blagom do umjerenom alkoholnom cirozom jetre, koncentracija losartana i njegova aktivnog metabolita u plazmi bila je 5 odnosno 1,7 puta viša od koncentracije u mladim muških dobrovoljaca (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 dijalizi/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 ukloniti 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 oralne primjene doze od približno 0,54 do 0,77 mg/kg losartana (prosječne doze) jedanput na dan. Rezultati su pokazali da se iz losartana stvara aktivni metabolit u svim dobnim skupinama. Rezultati su pokazali otprilike slične farmakokinetičke parametre losartana nakon oralne primjene u dojenčadi i starije dojenčadi, predškolske djece, djece školske dobi i adolescenata. Između dobnih skupina postojala je nešto veća razlika u farmakokinetičkim parametrima metabolita losartana. Te su razlike bile statistički značajne između predškolske djece i adolescenata. Izloženost dojenčadi/male djece bila je usporedivo visoka.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, 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

Lotar 50 mg filmom obložene tablete

Jezgra:

škrob, prethodno geliran
natrijev škroboglikolat, vrsta A
laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
magnezijev stearat

Film-ovojnica:

hidroksipropilceluloza
titanijev dioksid (E171)

Lotar 100 mg filmom obložene tablete

Jezgra:

škrob, prethodno geliran
natrijev škroboglikolat, vrsta A
laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
magnezijev stearat

Film-ovojnica:

hidroksipropilceluloza
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Lotar 50 mg filmom obložene tablete

30 (3x10) tableta u PVC/Al blisteru, u kutiji.

Lotar 100 mg filmom obložene tablete

30 (2x15) tableta u PVC/Al blisteru, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid d.o.o.
Slavonska avenija 6 A
10 000 Zagreb
Tel: +385 1 63 11 920
Fax: +385 1 63 11 922
e-mail: alkaloid@alkaloid.hr

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lotar 50 mg filmom obložene tablete: HR-H-585717907
Lotar 100 mg filmom obložene tablete: HR-H-619300189

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. srpnja 2008.
Datum posljednje obnove odobrenja: 26. lipnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

29. siječnja 2024.