

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Lorista 25 mg filmom obložena tableta
Lorista 100 mg filmom obložena tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 25 mg ili 100 mg losartan kalija, što odgovara 22,9 mg ili 91,6 mg losartana.

Pomoćne supstance: laktoza hidrat
Lorista 25 mg: 27,3 mg po tableti
Lorista 100 mg: 109,3 mg po tableti

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Lorista 25 mg: ovalne, konveksne, žute filmom obložene tablete s razdjelnim urezom na jednoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.
Lorista 100 mg: ovalne, konveksne, bijele filmom obložene tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Liječenje esencijalne hipertenzije kod odraslih osoba te djece i adolescenata u dobi od 6 -18 godina.
- Liječenje bolesti bubrega kod bolesnika s hipertenzijom i šećernom bolesti tipa 2 praćenom proteinurijom $\geq 0,5$ g/dan kao dio antihipertenzivnog liječenja (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).
- Liječenje hronične srčane insuficijencije kod odraslih pacijenata, kada se liječenje inhibitora „angiotenzin konvertujućeg enzima“ (ACE) ne smatra pogodnim zbog inkompatibilnosti, posebno kašlja ili kontraindikacija. Pacijente sa srčanom insuficijencijom koji su stabilizovani sa ACE inhibitorima, ne treba prebacivati na losartan. Pacijenti trebada imaju smanjenu ejekcionu frakciju lijeve komore $\leq 40\%$ i da pod postojećom terapijom hronične srčane insuficijencije budu klinički stabilni.
- Smanjenje rizika od moždanog udara kod hipertenzivnih bolesnika s hipertrofijom lijevog ventrikula dokumentiranom EKG-om (vidjeti dio 5.1. LIFE studija, Rasa).

4.2. Doziranje i način primjene

Hipertenzija

Uobičajena početna doza i doza održavanja za većinu bolesnika je 50 mg jednom dnevno. Maksimalni antihipertenzivni učinak postiže se 3 do 6 sedmica nakon početka liječenja. Neki bolesnici mogu postići dodatnu korist povećanjem doze na 100 mg jednom dnevno (ujutro).

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

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

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

Odobreno
ALMBIH
4.9.2024.

Zatajenje srca

U bolesnika sa zatajenjem srca uobičajena početna doza losartana iznosi 12,5 mg jednom dnevno. U većini slučajeva dozu treba titrirati u sedmičnim razmacima (t.j. 12,5 mg dnevno, 25 mg dnevno, 50 mg dnevno, 100 mg dnevno, do maksimalne doze 150 mg dnevno), ako je pacijent podnosi.

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

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

Posebne skupine

Primjena kod bolesnika sa smanjenim intravaskularnim volumenom

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

Primjena kod bolesnika s oštećenjem bubrega i bolesnika na hemodijalizi

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

Primjena kod bolesnika s oštećenjem jetre

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

Pedijatrijska hipertenzija

6 mjeseci - manje od 6 godina

Za djecu staru od 6 mjeseci do 6 godina nije dokazana sigurnost i efikasnost. Trenutno dostupni podaci opisani su u poglavlju 5.1 i 5.2 bez preporuka o doziranju,

6 godina do 18 godina

Kod bolesnika koji mogu progutati tablete preporučena doza iznosi 25 mg jednom dnevno, kod bolesnika tjelesne težine > 20 do < 50 kg. (U iznimnim slučajevima doza se može povećati na maksimalno 50 mg jednom dnevno). Doziranje treba prilagoditi prema odgovoru krvnog pritiska.

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

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

Ne preporučuje se kod djece s vrijednošću glomerularne filtracije < 30 ml/min/1,73 m², zbog nedostupnosti odgovarajućih podataka (vidjeti i dio 4.4).

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

Primjena kod starijih bolesnika

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

Način primjene

Losartan tablete treba progutati uz čašu vode.
Losartan tablete se može uzimati sa ili bez hrane.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu. (vidjeti dijelove 4.4 i 6.1).
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6).

Odobreno
ALMBIH
4.9.2024.

- Teško oštećenje jetre.
- Istovremena primjena Loriste s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindikovana je kod bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Preosjetljivost

Angioedem

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

Hipotenzija i poremećaj ravnoteže tekućine/elektrolita

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

Poremećaji ravnoteže elektrolita

Kod bolesnika s oštećenjem bubrega, sa ili bez šećerne bolesti, česti su poremećaji ravnoteže elektrolita, o kojima treba voditi računa. U kliničkom ispitivanju kod bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i nefropatijom, incidencija hiperkalemije bila je viša u skupini liječenoj losartanom, u usporedbi sa skupinom koja je uzimala placebo (vidjeti dio 4.8). Zbog toga treba pomno nadzirati koncentracije kalija u plazmi, kao i vrijednosti klirensa kreatinina, osobito kod bolesnika sa zatajenjem srca i klirensom kreatinina između 30-50 ml/min.

Ne preporučuje se istovremena primjena diuretika koji štede kalij, dodataka kalija, nadomjestaka soli koji sadrže kalij ili drugih lijekova koji mogu povećati serumski kalij (npr. proizvodi koji sadrže trimetoprim) s losartanom (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje jetre

S obzirom na farmakokinetičke podatke, koji ukazuju na značajno povišenje koncentracije losartana u plazmi kod bolesnika s cirozom, neophodno je razmotriti primjenu niže doze kod bolesnika s oštećenjem jetre u anamnezi. Nema terapijskih iskustava s losartanom kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre ili teškim poremećajem funkcije jetre. Zbog toga se losartan ne smije primjenjivati kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Losartan se također ne preporučuje kod djece s oštećenjem ili bolešću jetre (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje bubrega

Kao posljedica inhibicije renin-angiotenzinskog sistema prijavljene su promjene funkcije bubrega, uključujući zatajenje bubrega (osobito u bolesnika čija je funkcija bubrega ovisna o renin-angiotenzin-aldosteronskom sistemu kao što su bolesnici s teškom kardijalnom insuficijencijom ili od ranije postojećom renalnom disfunkcijom). Kao i kod drugih lijekova koji utiču na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, porast ureje i kreatinina u krvi je također prijavljen kod bolesnika s obostranom stenozom renalne arterije ili stenozom arterije preostalog bubrega; te promjene renalne funkcije mogu biti reverzibilne nakon prestanka liječenja. Losartan treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika s obostranom stenozom renalne arterije ili stenozom arterije preostalog bubrega.

Primjena kod pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

Losartan se ne preporučuje kod djece s vrijednošću glomerularne filtracije $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, zbog nedostupnosti podataka (vidjeti dio 4.2).

Tokom liječenja losartanom neophodno je redovito nadziranje funkcije bubrega, zbog mogućnosti pogoršanja. To se osobito odnosi kod primjene losartana uz postojanje drugih stanja (vrućica, dehidracija) koji mogu oštetiti funkciju bubrega.

Poznato je da istodobna primjena losartana i ACE-inhibitora remeti funkciju bubrega. Zbog toga se istodobna primjena ne preporučuje.

Transplantacija bubrega

Nema iskustava kod bolesnika s nedavnom transplantacijom bubrega.

Primarni hiperaldosteronizam

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

Koronarna bolest srca i cerebrovaskularna bolest

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

Zatajenje srca

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

Nema dovoljno terapijskih iskustava s losartanom kod bolesnika sa zatajenjem srca i istodobnim teškim oštećenjem bubrega, kod bolesnika s teškim zatajenjem srca (NYHA skupine IV) kao i kod bolesnika sa zatajenjem srca i simptomatskim po život opasnim aritmijama srca. Zbog toga se losartan treba koristiti s oprezom u tim skupinama bolesnika. Kombinaciju losartana s beta-blokatorom treba koristiti s oprezom (vidjeti dio 5.1).

Stenoza aortne i mitralne valvule, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

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

Trudnoća

Losartan se ne smije uvoditi u terapiju tokom trudnoće. Osim u slučaju kada se nastavak liječenja losartanom smatra neophodnim, u liječenju bolesnica koje planiraju trudnoću treba primijeniti alternativno antihipertenzivno liječenje koje ima utvrđen profil sigurnosti za primjenu tokom trudnoće. Kada se ustanovi trudnoća, liječenje losartanom treba odmah prekinuti, te ukoliko je primjereno, započeti s alternativnim liječenjem (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6).

Druga upozorenja i mjere opreza

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

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primjena ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombinovanom 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 neophodnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijaliste i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

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

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lorista sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukoza -galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Losartan se uglavnom metabolizira putem citokroma P450 (CYP) 2C9 u aktivni karboksi-kiselinski metabolit. U kliničkom ispitivanju je ustanovljeno da flukonazol (inhibitor CYP2C9) smanjuje izloženost aktivnom metabolitu za približno 50%. Ustanovljeno je kako je istodobno liječenje losartanom i

rifampicinom (induktor metaboličkih enzima) smanjilo koncentracije aktivnog metabolita u plazmi za 40%. Klinički značaj tih učinaka nije poznat. Nije ustanovljena razlika u izloženosti kod istodobnog liječenja fluvastatinom (slab inhibitor CYP2C9).

Kao i kod drugih lijekova koji blokiraju angiotenzin II ili njegove učinke, istodobna primjena drugih lijekova koji zadržavaju kalij (npr. diuretici koji štede kalij: amilorid, triamteren, spironolakton) ili lijekova koji mogu povišiti razine kalija (npr. heparin, lijekovi koji sadrže trimetoprim), dodatka s kalijem ili zamjena soli koje sadrže kalij može dovesti do povećanja kalija u serumu. Istodobna primjena se ne savjetuje.

Reverzibilni porast koncentracije litija u serumu, te toksičnost, prijavljeni su kod istodobne primjene litija i ACE inhibitora. Vrlo rijetki slučajevi zabilježeni su i kod antagonista receptora angiotenzina II. Istodobnu primjenu litija i losartana treba provoditi s oprezom. Ukoliko je primjena te kombinacije dokazano neophodna, za vrijeme istodobne primjene se preporučuje pomno nadziranje razine litija u serumu.

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

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS) kombinovanom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u poređenju 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. Tokom uzimanja tableta losartana treba izbjegavati konzumaciju soka od grejpa.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena losartana se ne preporučuje tokom 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 dokaz koji se odnosi na rizik teratogenosti nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nije uvjerljiv; dakako, mali porast rizika se ne može isključiti. S obzirom da nema podataka iz kontroliranih epidemioloških ispitivanja o riziku kod primjene antagonista angiotenzin II receptora (AIIIRA), smatra se da postoji sličan rizik za ovu klasu lijekova. Osim u slučaju kada se nastavak liječenja s AIIIRA smatra neophodnim, u liječenju bolesnika koje planiraju trudnoću treba primijeniti alternativno antihipertenzivno liječenje, koje ima utvrđen profil sigurnosti za primjenu tijekom trudnoće. Kada se ustanovi trudnoća, liječenje losartanom treba odmah prekinuti te započeti alternativno liječenje, ukoliko je odgovarajuće.

Poznato je da izloženost terapiji losartanom tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće inducira fetotoksičnost u ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, usporavanje okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti dio 5.3). Ako je došlo do izloženosti losartanu od drugog tromjesečja trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i kostiju lubanje.

Djeca majki, koje su uzimale losartan, trebaju se pažljivo pratiti zbog mogućnosti pojave hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4).

Dojenje

S obzirom na nedostupnost informacija o primjeni losartana za vrijeme dojenja, Lorista se tokom dojenja ne preporučuje. Prednost treba dati alternativnim lijekovima s bolje utvrđenim profilima sigurnosti za vrijeme dojenja, osobito tijekom dojenja novorođenčeta ili prijevremeno rođenog djeteta.

Odobreno
ALMBIH
4.9.2024.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

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

4.8. Nuspojave

Losartan je procijenjen u kliničkim ispitivanjima na sljedeći način:

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

U tim kliničkim ispitivanjima najčešća nuspojava bila je omaglica.

Učestalost štetnih događaja navedenih u nastavku definirana je prema sljedećim pravilima:

- Vrlo često ($\geq 1/10$),
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$),
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$),
- Rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$),
- Vrlo rijetko ($< 1/10000$),
- Nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tabela 1. Učestalost nuspojava je procijenjen u placebo-kontrolisanim kliničkim studijama i nakon stavljanja lijeka u promet

Nuspojava	Učestalost nuspojave po indikacijama				Ostalo
	Hipertenzija	Hipertenzijom i hipertrofija lijeve komore	Hronično zatajenje srca	Hipertenzija i dijabetes tipa II s oštećenjem bubrega	Post-marketinška iskustva
Bolesti krvi i limfnog sistema					
anemija			često		nepoznata učestalost
trombocitopenija					nepoznata učestalost
Bolesti imunološkog sistema					
Reakcije preosjetljivosti, anafilaktičke reakcije, angioedem*, and vaskulitis**					rijetko
Psihijatrijske bolesti					
depresija					nepoznata učestalost
Bolesti nervnog sistema					
vrtoглаvica	često	često	često	često	
pospanost	povremeno				
glavobolja	povremeno		povremeno		
poremećaj spavanja	povremeno				

Odobreno
ALMBIH
4.9.2024.

parestezija			rijetko		
migrena					nepoznata učestalost
disgeuzija					nepoznata učestalost
Ušne bolesti, uključujući poremećaje labirinta					
vertoglavica	često	često			
Zujanje u ušima					nepoznata učestalost
Srčani poremećaji					
palpitacije	povremeno				
angine pektoris	povremeno				
sinkopa			rijetko		
fibrilacija atrijska			rijetko		
cerebrovaskularni inzult			rijetko		
Vaskularni poremećaji					
(ortostatska) hipotenzija (uključujući dozna vezni ortostatski efekat)	povremeno		često	često	
Bolesti dišnih organa, prsnog koša i medijastinalnog prostora					
otežano disanje			povremeno		
kašalj			povremeno		nepoznata učestalost
Gastrointestinalne bolesti					
Bolovi u trbuhu	povremeno				
zatvor	povremeno				
proljev			povremeno		nepoznata učestalost
mučnina			povremeno		
povraćanje			povremeno		
Hepatobilijarne bolesti					
pankreatitis					nepoznata učestalost
hepatitis					rijetko
Funkcijske abnormalnosti jetre					nepoznata učestalost
Bolesti kože i potkožnog tkiva					
utikarija			povremeno		nepoznata učestalost
svrbež			povremeno		nepoznata učestalost
osip	povremeno		povremeno		nepoznata učestalost
fotosenzitivnost					nepoznata učestalost
Bolesti mišićno - koštanog sistema i vezivnog tkiva					
mialgija					nepoznata učestalost
artralgija					nepoznata učestalost
rabdomioliza					nepoznata učestalost
Bolesti bubrega i mokraćnih organa					
Bubrežna insuficijencija			često		
Zatajenje bubrega			često		

Odobreno
ALMBIH
4.9.2024.

Bolesti reproduktivnog sistema i dojki					
Eretilna disfunkcija / impotencija					nepoznata učestalost
Opšte teškoće i promjene na mjestu aplikacije					
astenija	povremeno	često	povremeno	često	
umor	povremeno	često	povremeno	često	
edem	povremeno				
slabost					nepoznata učestalost
Istraživanja					
hiperkalemija	često		povremeno [†]	često [‡]	
povećanje alanin aminotransferaze (ALT) [§]	rijetko				
povećanje ureje u krvi, kreatinina u serumu, i kalij u serumu			često		
hiponatrijemije					nepoznata učestalost
hipoglikemija				često	

*Uključujući oticanje grla, glasnica, lica, usana, ždrijela, i/ili jezika (uzrokujući opstrukciju); u nekim od ovih bolesnika angiooedema je prijavljen u prošlosti u vezi s davanjem ostalih lijekova, uključujući ACE inhibitore

**Uključujući Henoch-Schönlein purpuru

‡Posebno kod pacijenata s intravaskularnim sniženjem volumena, npr pacijenti s teškim zatajenjem srca ili pod tretmanom visokih doza diuretika

† Često u pacijenata koji primaju 150 mg losartana umjesto 50 mg

‡U kliničkoj studiji provedenoj u bolesnika s dijabetesom tipa II i nefropatijom, 9.9% pacijenata liječenih sa Losartan tabletama razvilo je hiperkalemije > 5,5 mmol/L i 3,4% bolesnika koji su primali placebo

§ Obično riješeno nakon prekida

Sljedeće dodatne nuspojave češće se javljaju kod pacijenata koji su primili losartan, u odnosu na placebo (nepoznata učestalost): bol u leđima, urinarna infekcija, i simptomi slični gripi.

Poremećaji bubrega:

Kao posljedica inhibicije renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema, kod bolesnika pod rizikom prijavljene su promjene funkcije bubrega, uključujući zatajenje bubrega; te promjene funkcije bubrega mogu biti reverzibilne nakon prekida terapije (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Čini se da je profil štetnih pojava u pedijatrijskih bolesnika sličan onom koji je opažen kod odraslih bolesnika. Podaci za pedijatrijsku populaciju su ograničeni.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

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

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

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi intoksikacije

Za predoziranje kod ljudi dostupna je ograničena količina podataka. Najvjerojatnija manifestacija predoziranja bila bi hipotenzija i tahikardija. Bradikardija se može javiti zbog parasimpatičke (vagusne) stimulacije.

Liječenje intoksikacije

Ako se pojavi simptomatska hipotenzija, treba uvesti potpuno liječenje.

Mjere ovise o vremenu unosa lijeka te o vrsti i težini simptoma. Stabilizacija kardiovaskularnog sistema treba biti prioritet. Nakon oralnog unosa indicirana je primjena aktivnog ugljena u dostatnoj dozi. Zatim treba pažljivo pratiti vitalne parametre. Vitalne parametre treba po potrebi korigirati.

Ni lijek losartan niti aktivni metabolit ne mogu se ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: antagonisti angiotenzina II, čisti
ATK oznaka: C09CA01

Losartan je sintetski, oralni antagonist receptora angiotenzina II (tip AT₁). Angiotenzin II, potentan vazokonstriktor, primarni je aktivni hormon renin/angiotenzinskog sistema i predstavlja značajnu determinantu patofiziologije hipertenzije. Angiotenzin II se veže na AT₁ receptor koji se nalazi u mnogim tkivima (npr. glatkim mišićima krvnih žila, nadbubrežnim žlijezdama, bubrežima, i u srcu) i izaziva nekoliko važnih bioloških djelovanja, uključujući vazokonstrikciju i otpuštanje aldosterona. Angiotenzin II također potiče proliferaciju glatkih mišićnih stanica.

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

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

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

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

Ispitivanja hipertenzije

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

Obustava losartana kod hipertenzivnih bolesnika nije rezultirala naglim porastom krvnog pritiska (rebound). Unatoč izrazitom smanjenju krvnog pritiska, losartan nije imao klinički značajnih učinaka na frekvenciju srca.

Losartan je jednako učinkovit kod muškaraca i žena, te kod mlađih (dob ispod 65 godina) i starijih bolesnika s hipertenzijom.

LIFE-studija:

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

Srednja dužina praćenja je iznosila 4,8 godina.

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

Rasa

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

RENAAL studija

Ispitivanje RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II receptor Antagonist Losartan) je kontrolirano kliničko ispitivanje kod 1513 bolesnika s dijabetesom tipa 2 s proteinurijom, sa ili bez hipertenzije u kojem je 751 bolesnik liječen losartanom.

Cilj ispitivanja bio je demonstrirati nefroprotektivni učinak losartankalija pored dobiti koje ima na sniženje krvnog tlaka.

Bolesnici s proteinurijom i serumskim kreatininom od 1,3 - 3,0 mg/dl randomizirani su u skupinu s losartanom 50 mg jednom dnevno, koji je po potrebi titriran radi postizanja zadovoljavajućeg odgovora krvnog tlaka, ili u skupinu s placebom, s konvencionalnom antihipertenzivnom terapijom u podlozi, izuzev ACE inhibitora i antagonista angiotenzina II.

Ispitivači su upućeni da titiraju ispitivani lijek do 100 mg jednom dnevno prema potrebi; 72% bolesnika je veći dio vremena uzimao dnevnu dozu od 100 mg. Druga antihipertenzivna sredstva (diuretici, antagonisti kalcija, blokatori alfa- i beta-receptora i također antihipertenzivi s centralnim djelovanjem) bili su dopušteni kao dodatna terapija ovisno o potrebama u obje skupine. Bolesnici su praćeni do 4,6 godina (3,4 godine u prosjeku).

Primarni ishod studije bio je kompozitni ishod udvostručenja serumskog kreatinina, terminalni stadij zatajenja bubrega (potreba za dijalizom ili transplantacijom) ili smrt.

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

Između dviju tretiranih skupina nije bilo značajne razlike u stopi općeg mortaliteta.

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

HEAAL studija

Studija u kojoj je evaluiran antagonist angiotenzina II losartan (HEAAL) kod srčanog zatajivanja kao krajnja točke bila je kontrolirana klinička studija diljem svijeta na 3834 bolesnika u dobi od 18 do 98 godina sa srčanim zatajivanjem (NYHA razred II - IV) koji nisu podnosili liječenje ACE-inhibitorom. Bolesnici su bili randomizirano podijeljeni kako bi primali losartan u dozi od 50 mg ili u dozi od 150 mg jedanput na dan, u pozadini s uobičajenim liječenjem, isključujući ACE-inhibitore.

Bolesnici su praćeni tokom više od 4 godine (srednje trajanje 4,7 godine). Primarna krajnja točka studije bio je kompozitni ishod smrti zbog svih uzroka ili hospitalizacija zbog srčanog zatajivanja.

Rezultati pokazuju da je liječenje sa 150 mg losartana (828 događaja) u komparaciji s 50 mg losartana (889 događaja) rezultiralo smanjenjem rizika za 10,1 % ($p=0,027$ 95 % interval pouzdanosti 0,82 - 0,99) u broju bolesnika koji su dostignuli primarni kombinirani ishod. Većinom se to može pripisati smanjivanju učestalosti hospitalizacije zbog srčanog zatajivanja.

Liječenje sa 150 mg losartana smanjuje rizik hospitalizacije zbog srčanog zatajivanja za 13,5 % u odnosu na 50 mg losartana ($p=0,025$ 95% interval pouzdanosti 0,76 - 0,98). Tempo smrti zbog svih uzroka nije bio signifikantno različit između liječenih skupina. Oštećenje bubrežne funkcije, hipotenzija i hiperkalijemija bile su češće u grupi koja je primala 150 mg nego u grupi koja je primala 50 mg. Međutim, ti nepoželjni događaji nisu doveli do signifikantno više prekida liječenja u grupi koja je primala 150 mg.

ELITE I i ELITE II studija

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

U studiji ELITE II losartan 50 mg jednom dnevno (početna doza 12,5 mg, povećana do 25 mg, a zatim 50 mg jednom dnevno) uspoređivan je s kaptoprilom 50 mg tri puta dnevno (početna doza 12,5 mg, povećana do 25 mg, a zatim do 50 mg tri puta dnevno). Primarni ishod ovog prospektivnog ispitivanja bio je opšti mortalitet.

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

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

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

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

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

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno kod bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa II uz dokaze oštećenja ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan efekat na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati su relevantni i za druge ACE-inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE-inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istovremeno primjenjivati kod bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE-inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i

**Odobreno
ALMBIH
4.9.2024.**

hroničnom 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 grupi 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 grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijska hipertenzija

Antihipertenzivni učinak losartana utvrđen je u kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 177 pedijatrijskih bolesnika s hipertenzijom u dobi od 6 do 16 godina s tjelesnom težinom > 20 kg i vrijednošću glomerularne filtracije > 30 ml/min/1,73 m². Bolesnici s težinom > 20 kg do < 50 kg primali su 2,5; 25 ili 50 mg losartana dnevno, a bolesnici s težinom > 50 kg primali su 5, 50 ili 100 mg losartana dnevno. Na kraju razdoblja od tri sedmice, primjena losartana jednom dnevno snizila je krvni pritisak mjereno na kraju intervala doziranja (trough blood pressure) na način koji je ovisan o dozi.

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

Ovi rezultati su potvrđeni tokom studijskog perioda II u kojem su bolesnici randomizirani na nastavak losartana ili placeba, nakon tri sedmice liječenja. Razlika u porastu krvnog pritiska u usporedbi s placeboom bila je najveća u grupi sa srednjom dozom (6,70 mm Hg kod srednje doze u usporedbi s 5,38 mm Hg kod visoke doze). Porast dijastoličkog krvnog pritiska na kraju intervala doziranja bio je isti kod bolesnika koji su primali placebo i bolesnika koji su nastavili losartan u najnižoj dozi u svakoj skupini, što je ponovno ukazivalo na činjenicu kako najniža doza u svakoj skupini nije imala značajan antihipertenzivni učinak.

Dugoročni učinci losartana na rast, pubertet i opšti razvoj nisu ispitivani. Dugoročna djelotvornost antihipertenzivnog liječenja losartanom u djetinjstvu radi smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta nije utvrđena.

Kod hipertenzivne (N=60) i normotenzivne (N=246) djece s proteinurijom, učinak losartana na proteinuriju bio je vrednovan u 12-sedmičnoj, placeboom i aktivno kontroliranoj (amlodipin) kliničkoj studiji. Proteinurija je bila definirana kao omjer urinarni protein/kreatinin 0,3. Hipertenzivni bolesnici (dob od 6 do 18 godina) bili su randomizirano podijeljeni kako bi primali losartan (n=30) ili amlodipin (n=30). Normotenzivni bolesnici (dob od 1 do 18 godina) bili su randomizirano podijeljeni te su primali bilo losartan (n=122) ili placebo (n=124). Losartan je davan u dozi od 0,7 mg/kg do 1,4 mg/kg (sve do najveće doze od 100 mg na dan). Amlodipin je davan u dozi od 0,05 mg/kg do 0,2 mg/kg (sve do najveće doze od 5 mg na dan).

Općenito, nakon 12 sedmica liječenja, bolesnici koji su primili losartan imali su statistički signifikantno smanjivanje od osnovne vrijednosti proteinurije za 36 %, prema povećanju od 1 % u placebo/amlodipin grupi (p=0,001). Kod hipertenzivnih bolesnika koji su primali losartan došlo je smanjivanja početne proteinurije za -41,5 % (95 % IP -29,9; -51,1) prema +2,4 % (95 % IP - 22,2; 14,1) u grupi koja je primala amlodipin. Opadanje sistoličkog i dijastoličkog krvnog pritiska bilo je veće u grupi koja je primala losartan (-5,5/-3,8 mm Hg) u odnosu na grupu koja je primala amlodipin (-0,1/+0,8 mm Hg). U normotenzivne djece primijećeno je malo smanjivanje krvnog pritiska u grupi koja je primala losartan (-3,7/-3,4 mm Hg) u usporedbi s placeboom. Nije zabilježena signifikantna korelacija između opadanja proteinurije i krvnog pritiska, iako je moguće da je opadanje krvnog pritiska bilo djelomično odgovorno za opadanje proteinurije u skupini liječenoj losartanom. Još nisu proučavani dugotrajni učinci redukcije proteinurije u djece.

Dugoročni učinci losartana proučavani su u djece s proteinurijom u period do 3 godine nastavkom ove studije, kao otvorene, sigurnosne studije, u koju su bili pozvani da se pridruže svi pacijenti koji su sudjelovali u osnovnoj 12-sedmičnoj studiji. Ukupno je 268 bolesnika koji su ušli u nastavak studije te su ponovno randomizirani losartanom (N=134) ili enalaprilom (N= 34) i 109 bolesnika je imalo ≥ 3 godine praćenja (unaprijed određene tačke prestanka za ≥ 100 pacijenata koje dovršavaju 3 godine praćenja u produženom periodu).

Rasponi doze losartana i enalapril, s obzirom da su davani prema nahodjenju istraživač, su 0,30-4,42 mg/kg/dan i 0,02-1,13 mg /kg/dan. Maksimalne dnevne doze od 50 mg za <50 kg tjelesne težine i 100 mg > 50 kg nije prekoračena kod većine pacijenata tokom nastavka ove studije.

Ukratko, rezultati nastavka studije u periodu od preko 3 godine pokazuju da se losartan dobro podnosi i da njegova primjena vodi smanjenju proteinurije bez značajnih promjena u glomerularnoj filtraciji (GFR). Za normotenzivne bolesnike (n = 205) na proteinuriju enalapril je imao brojčano veći učinak u odnosu na losartan (-33,0 % (95 % CI -47,2 ; -15,0) naspram -16,6 % (95 % CI - 34,9 ; 6,8)) i na GFR (9,4 (95 % CI 0,4 , 18,4) naspram -4,0 (95 % CI -13,1 ; 5,0) ml/min/1.73m²). Za hipertoničare (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)) i GFR (18,9 (95 % CI 5.2 , 32.5) naspram -13,4 (95 % CI -27,3 ; 0,6)) ml/min/1.73m² .

Otvoreno, dozno rangirano kliničko ispitivanje je provedeno kako bi se ispitala sigurnost i efikasnost losartana u pedijatrijskih bolesnika s hipertenzijom u dobi od 6 mjeseci do 6 godina. Ukupno 101 pacijent je randomiziran jednom od tri početne doze losartana: niska doza od 0,1 mg/kg /danu (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 koja su definirana kao djeca u dobi od 6 mjeseci do 23 mjeseci. Lijek studije je titriran na sljedeću razinu doze nakon 3, 6 i 9 sedmica za pacijente koji nisu imali zadovoljavajući krvni pritisak, a još nisu bili na maksimalnoj dozi (1,4 mg/ kg/dan, a da ne prelazi 100 mg/dan) za losartan.

Od 99 pacijenata liječenih studijskim lijekom, 90 (90,9 %) bolesnika je sudjelovalo u produžetku studija sa praćenjima svaka 3 mjeseca. Prosječno trajanje terapije je 264 dana .

Ukratko, srednja vrijednost smanjenja krvnog pritiska u odnosu na početno stanje je slična u svim tretiranim skupinama (promjena od početne vrijednosti u toku 3 sedmice za SKP je -7.3, -7.6 i -6.7 mmHg za niske , srednje i visoke dozne skupina, odnosno, smanjenje od početne vrijednosti u toku 3 sedmice za DKP je bilo -8.2, -5.1 i 6.7 mmHg za niske, srednje i visoke dozne skupine). Međutim, nije bilo statistički značajnog dozno ovisnog odgovora za SKP i DKP.

Losartan, u dozama od čak 1,4 mg/kg, se uopšteno dobro podnosi u hipertenzivne djece u dobi od 6 mjeseci do 6 godina nakon 12 sedmica liječenja. Sveukupni sigurnosni profil čini se usporediv između tretiranih skupina.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

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

Distribucija

Više od 99% losartana i njegovog aktivnog metabolita vezano je na proteine plazme, uglavnom na albumin. Volumen distribucije losartana iznosi 34 litre.

Biotransformacija

Oko 14% intravenski ili oralno primijenjene doze losartana pretvara se u njegov aktivni metabolit. Nakon oralne i intravenske primjene losartan kalija označenog s ¹⁴C, radioaktivnost koja cirkulira u plazmi se prvenstveno pripisuje losartanu i njegovom aktivnom metabolitu. Minimalna pretvorba losartana u njegov aktivni metabolit opažena je u približno 1% ispitanika.

Pored aktivnog metabolita, stvaraju se i neaktivni metaboliti.

Eliminacija

Klirens losartana i njegovog aktivnog metabolita iz plazme je oko 600 ml/min, odnosno 50 ml/min. Bubrežni klirens losartana i njegovog aktivnog metabolita je oko 74 ml/min, odnosno 26 ml/min. Prilikom oralne primjene losartana, oko 4% doze se izlučuje nepromijenjeno urinom, a oko 6% doze se izlučuje urinom kao aktivni metabolit. Farmakokinetika losartana i njegovog aktivnog metabolita je linearna kod oralnih doza losartan kalija do 200 mg.

Nakon oralne primjene, koncentracije losartana i njegovog aktivnog metabolita u plazmi se smanjuju polieksponecijalno s terminalnim poluvremenom od oko 2 sata, odnosno 6 - 9 sati. Tokom doziranja od 100 mg jednom dnevno, ni losartan niti njegov aktivni metabolit ne nakupljaju se značajno u plazmi.

I bilijarno i urinarno izlučivanje doprinose eliminaciji losartana i njegovih metabolita. Nakon oralne doze/intravenske primjene losartana označenog s ^{14}C kod čovjeka, oko 35%/43% radioaktivnosti se pronalazi u mokraći, a 58%/50% u stolici.

Karakteristike u bolesnika

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

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

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

Koncentracije losartana u plazmi nisu promijenjene kod bolesnika s klirensom kreatinina iznad 10 ml/minuti. U usporedbi s bolesnicima s normalnom renalnom funkcijom, AUC za losartan je približno 2 puta viša kod hemodijaliziranih bolesnika.

Koncentracije aktivnog metabolita u plazmi nisu promijenjene kod bolesnika s oštećenjem bubrega ili kod bolesnika na hemodijalizi.

Hemodijaliza ne odstranjuje ni losartan niti njegov aktivni metabolit.

Farmakokinetika kod pedijatrijskih bolesnika

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

Rezultati su pokazali da aktivni metabolit nastaje iz losartana u svim dobnim skupinama. Rezultati su pokazali približno slične farmakokinetičke parametre losartana nakon oralne primjene kod dojenčadi i male djece, predškolske djece, školske djece i adolescenata. Farmakokinetički parametri za metabolit razlikovali su se u većoj mjeri između dobnih skupina. Prilikom usporedbe predškolske djece s adolescentima, te razlike su postale statistički značajne. Izloženost kod dojenčadi/male djece bila je relativno visoka.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na posebne opasnosti po ljude na osnovi konvencionalnih ispitivanja opšte farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. U ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze, primjena losartana je inducirala smanjenje parametara crvenih krvnih stanica (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), porast urea-N u serumu i povremene poraste serumskog kreatinina, smanjenje težine srca (bez histološkog korelata) i gastrointestinalne promjene (lezije sluznice, ulkuse, erozije, krvarenje). Kao i druge supstancije koje izravno utiču na renin-angiotenzinski sistem, poznato je da losartan inducira štetne učinke po kasni fetalni razvoj, rezultirajući fetalnom smrću i malformacijama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Lorista 25 mg/100 mg

Jezgra: celaktoza (laktoza hidrat i celuloza, prah); škrob, prethodno geliran; kukuruzni škrob; celuloza, mikrokristalična; silicijev dioksid, koloidni, bezvodni; magnezijev stearat.

Lorista 25 mg

Film ovojnica: hipromeloza, talk, propilenglikol, titanijev dioksid (E171) i boja *quinoline yellow* (E104).

Lorista 100 mg

Film ovojnica: hipromeloza, talk, propilenglikol, titanijev dioksid (E171).

6.2. Inkompatibilnosti

**Odobreno
ALMBIH
4.9.2024.**

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lorista 25 mg i Lorista 100 mg: Čuvajte na temperaturi do 30 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja (spremnika)

Lorista 25 mg/100 mg

Prozirni PVC/PVDC blister s pokrovnom aluminijskom folijom, u kutiji.

Veličine pakovanja:

Lorista 25 mg/100 mg: 28 i 30 filmom obloženih tableta

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

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Administrativno sjedište

KRKA, tovarna zdravil, d.d.

Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

Proizvođač gotovog lijeka

KRKA, tovarna zdravil, d.d.

Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo, Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo

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

Filmom obložena tableta, 28 x 25 mg: 04-07.3-2-7607/22 od 27.02.2024.

Filmom obložena tableta, 30 x 25 mg: 04-07.3-2-12617/19 od 15.09.2020.

Filmom obložena tableta, 28 x 100 mg: 04-07.3-2-7608/22 od 27.02.2024.

Filmom obložena tableta, 30 x 100 mg: 04-07.3-2-12618/19 od 15.09.2020.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA

04.09.2024.godine

**Odobreno
ALMBIH
4.9.2024.**