

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ЛОСАРТИК/LOSARTIC 50 mg филм-обложена таблета

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм-обложена таблета содржи 50 mg филм лосартан калиум.

Помошни супстанции со познат ефект: една филм обложена таблета содржи 2,5 mg лактоза хидрат. За комплетна листа на помошни супстанции видете во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблетите Лосартик 50 mg се светло розеви, округли, биконвексни филм обложени таблети, со разделна линија на едната страна.

Таблетите не се предвидени за кршење, ниту пак со кршење може да се постигне половина дефинирана доза на таблета.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

- Третман на есенцијална хипертензија кај возрасни, односно деца и адолесценти на возраст од 6 до 18 години,
- Лекување на заболувања на бубрези кај возрасни пациенти со хипертензија и дијабетис тип 2 со протеинурија $\geq 0,5$ mg/ден во склоп на антихипертензивна терапија (видете дел 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1);
- Лекување на хронично затајување на срце кај возрасни пациенти кога примената на АСЕ-инхибитори се смета за несоодветна поради затајување на срцето, кои се стабилизирани со терапија на АКЕ инхибитори, терапија со тие АКЕ инхибитори не смее да се замени со лосартан. Такви пациенти треба да имаат ејекциска фракција на левата комора $\leq 40\%$ и да бидат клинички стабилни, на утврдените режими за лекување за хронично затајување на срце;
- Намалување на ризик од мозочен удар кај возрасни пациенти со хипертензија и хипертрофија на левата преткомора која е докажана со ЕКГ (видете дел 5.1).

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Хипертензија

Вообичаена почетна доза и дозата на одржување кај повеќето пациенти е 50 mg еднаш дневно. Максималниот антихипертензивен ефект се постигнува 3 до 6 недели по отпочнувањето на лекувањето. Некои пациенти може да имаат дополнителна корист ако



дозата им се зголеми на 100 mg еднаш дневно (наутро). Лосартанот може да се применува заедно со други антихипертензивни, особено со диуретици (хидрохлоротиазид) (видете дел 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Пациенти со хипертензија и дијабетес тип 2 со протеинурија $\geq 0,5$ mg/дневно

Вообичаената почетна доза е 50 mg еднаш дневно. Дозата може да се зголеми на 100 mg еднаш на ден зависно од терапевтскиот ефект врз крвниот притисок по еден месец или повеќе од почетокот на терапијата. Лосартанот може да се зема заедно со други антихипертензивни (на пример: диуретици, блокатори на калциумовите канали, алфа и бета блокатори и лекови со централно делување-видете дел 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1) како и со инсулин и други хипогликемици кои обично се применуваат за лекување на дијабетес (на пример сулфониуреа, глитазони и инхибитори на глукозидаза).

Затајување на срце:

Вообичаената почетна доза на лосартан кај пациенти со затајување на срце е 12,5 mg еднаш дневно. Обично дозата се титрира во интервали од по една седмица (на пр. 12,5 mg дневно, 25 mg дневно, 100 mg дневно, до максимална доза од 150 mg дневно) зависно од подносливоста на секој поединечен пациент.

Намалување на ризикот од срцев удар кај хипертензивни пациенти со хипертрофија на левата комора потврдено со EKG

Вообичаената почетна доза е 50 mg дневно. Зависно од ефектот на намалување на крвниот притисок, може да се додаде мала доза на хидрокоротиазид и/или дозата на лосартан може да се зголеми на 100 mg еднаш на ден.

Посебна група на пациенти

Примена кај пациенти со намален интраваскуларен волумен на течност

Кај пациенти кои имаат намален интраваскуларен волумен на течност(на пример оние кои примале големи дози на диуретици) се препорачува да се разгледа почетна доза на лосартан од 25 mg еднаш на ден (видете дел 4.4)

Примена кај пациенти со оштетување на бубрезите и пациенти на хемодијализа

Не е потребно прилагодување на почетната доза кај пациенти со благо оштетување на бубрезите како и кај пациенти на хемодијализа.

Примена кај пациенти со хепатално оштетување

Кај пациенти кои имаат хепатално оштетување треба да се размисли за примена на пониска доза. Нема соодветни податоци за примена на лосартан кај пациенти со тешко хепатално оштетување, па затоа неговата употреба кај тие пациенти е контраиндицирана (видете дел 4.3 и 4.4)

Педијатриска популација

6 месеци-помалку од 6 години

Сигурноста и ефикасноста не се утврдени кај лица на возраст од 6 месеци до помалку од 6 години. Моментално достапните податоци опишани се во делот 5.1 и 5.2, меѓутоа не е можно да се даде препорака за дозирање.

6 до 18 години

За пациенти кои можат да проголтаат таблета, се препорачува доза од 25 mg еднаш на ден (се однесува за деца меѓу 20 и 50 kg). Во исклучителни случаи дозата може да се зголеми до максимално 50 mg еднаш дневно). Дозирањето треба да се прилагоди согласно влијанието на крвниот притисок.

Кај деца потешки од 50 kg вообичаената доза е 50 mg еднаш дневно. Во исклучителни случаи дозата може да се покачи до максимални 100 mg еднаш дневно. Не е испитувано примена на доза поголема од 1,4 mg/kg (или повеќе од 100 mg) дневно кај педијатриска популација.

Не се препорачува употреба на лосартан за деца помлади од 6 години бидејќи нема доволно податоци за лекувањето на таа возрастна група.

Заради недостаток на податоци, лосартанот не се препорачува за деца со брзина на гломеруларна филтрација помала од 30 ml/min/1,73 m³ (видете дел 4.4).

Лосартанот не се препорачува да се дава на деца со хепатални оштетувања (видете дел 4.4).

Примена кај постари пациенти

Иако е потребно да се разгледа можноста лекувањето да се започне со доза од 25 mg кај лица постари од 75 години, обично не е потребно да се прилагодува дозата кај постари пациенти.

Начин на примена

Лосартан таблетите може да се земаат со или без храна.

Проголтајте ги таблетите со чаша вода.

4.3. Контраиндикации

- Лосартанот е контраиндициран кај пациенти кои се пречувствителни на активната супстанција или на било која помошна супстанција на лекот (видете ги деловите 4.4 и 6.1).
- Во второто и третото тримесечие на бременоста (видете дел 4.6);
- Тешко оштетување на црниот дроб.
- Истовремена употреба на лосартан со лекови кои содржат алискирен контраиндицирана е кај пациенти со шеќерна болест или со оштетена ренална функција (GFR ≤ 60 ml/min/1,73 m³)-видете ги деловите 4.5 и 5.1.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Реакции на пречувствителност



Ангиоедем-Пациенти со анамнеза на ангиоедем (отекување на лицето, усните, грлото и јазикот треба внимателно да се следат (видете дел 4.8).

Хипертензија и нерамнотежа на електролити и течности

Кај пациенти со намален волумен на течност и/или количина на натриум (на пример оние кои биле лекувани со големи дози на диуретици, диета со ограничено внесување на сол, пролив или повраќање) може да дојде до симптоматска хипотензија, особено по првата доза или по зголемување на дозата.

Овие состојби треба да се поправат пред да почне лекувањето со лосартан или лекувањето треба да започне со пониска доза (видете дел 4.2). Наведеното важи и за деца на возраст од 6 до 18 години.

Нерамнотежа на електролити

Нерамнотежата на електролити е честа појава кај пациенти со оштетена функција на бубрезите, со или без дијабетес и треба да се корегира. Во клиничка студија кај пациенти со дијабетес тип 2 кои имале нефропатија, инциденцата на појава на хипергликемија била повисока кај групата на пациенти која била лекувана со лосартан отколку кај плацебо групата (видете дел 4.8). Заради тоа, треба внимателно да се следат плазматските концентрации на калиум и вредностите на клиренс на креатинин, особено кај пациенти со затајување на срцето и клиренс на креатинин помеѓу 30 и 50 ml/мин. Не се препорачува истовремена употреба на лосартан и диуретици кои штедат калиум и заменски соли кои содржат калиум (видете дел 4.5).

Оштетување на функцијата на црниот дроб

Примената на пониска доза треба да се разгледа за пациенти кои во анамнезата имаат податок за оштетување на функцијата на црниот дроб бидејќи според фармакокинетските податоци концентрацијата на лосартан во плазма е значително повисока кај пациенти со цироза на црн дроб. Нема клинички податоци за примена на лосартан кај пациенти со тешко оштетување на црниот дроб. Затоа лосартанот е контраиндициран кај пациенти со тешко оштетување на црн дроб (видете дел 4.2, 4.3 и 5.2).

Лосартан не се препорачува кај деца со оштетување на функцијата на црниот дроб (видете дел 4.2).

Оштетување на функцијата на бубрезите

Како последица на инхибиција на ренин-ангиотензин системот воочени се промени на бубрежната функција вклучувајќи и затајување на бубрезите (особено кај пациенти чија бубрежна функција зависи од системот ренин-ангиотензин алдостерон како што се пациенти со тешка срцева инсуфициенција или постоечко нарушување на функцијата на бубрезите). Слично како и другите лекови кои делуваат на ренин-ангиотензин-алдостерон системот, забележано е покачување на уреа и креатинин во серум кај пациенти со двострана стеноза на бубрежните артерии или стеноза на артерија на цолитарниот бубрег. Овие промени можат да бидат реверзибилни по поминување на лекувањето. Лосартанот треба да се дава со особена внимателност кај пациенти со билатерална стеноза на бубрежните артерии или стеноза на артеријата на цолитарниот бубрег.

Употреба кај педијатриски пациенти со оштетување на бубрежната функција

Со оглед на тоа дека нема доволно податоци, лосартанот не се препорачува кај деца со гломеруларна филтрација $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^3$ (видете дел 4.2).

Во случаи на примена на лосартан треба редовно да се следи бубрежната функција заради можно нејзино влошување. Тоа особено важи за случаите кога се присутни и други состојби кои можат да ја влошат бубрежната функција (температура, дехидрирање).

Се покажало дека истовремена употреба на лосартан и АСЕ-инхибитори може да ја оштети бубрежната функција, па така истовремена употреба не се препорачува (види дел 4.5).

Трансплатација на бубрег

Нема податоци за употреба на лосартан кај пациенти со неодамна трансплатиран бубрег.

Примарен хипералдостеранизам

Пациентите со примарен хипералдостеранизам општо немаат терапевтски одговорни антихипертензивни лекови кои делуваат преку инхибицијата на ренин-ангиотензин-аледостеронскиот систем. Заради тоа, не се препорачува употреба на лосартан кај овие пациенти.

Срцева коронарна и цереброваскуларна болест

Како и кај другите антихипертензивни, прекумерното намалување на крвниот притисок кај пациенти со исхемиска кардиоваскуларна и цереброваскуларна болест може да доведе до инфаркт на миокардот или мозочен удар.

Затајување на срцето

Кај пациенти со затајување на срцето било со или без оштетување на бубрежната функција, постои ризик (како и кај другите лекови кои делуваат на ренин-ангиотензин-аледостеронскиот систем) од тешка артериска хипотензија и (често акутно) оштетување на бубрезите.

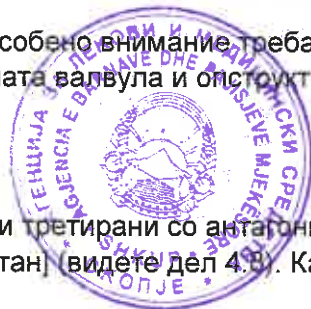
Нема доволно терапевтско искуство со примена на лосартан кај пациенти со затајување на срцето и истовремено присутно тешко оштетување на срцето, кај пациенти со тешко затајување на срцето (NYHA класа IV) како и кај пациенти со затајување на срцето и симпатски животни загрозувачки аритмии. Затоа кај таа група на пациенти, лосартанот треба внимателно да се применува. Исто така внимателно треба да се применува и комбинацијата од лосартан и бета-блокатори (видете дел 5.1).

Стеноза на аорталната и митралната валвула, опструктивната хипертрофичка кардиомиопатија

Како и при употреба на другите вазодилатори, особено внимание треба да се обрне кај пациентите со стеноза на аорталната и митралната валвула и опструктивната хипертрофичка кардиомиопатија.

Интестинален ангиоедем

Интестинален ангиоедем е пријавен кај пациенти третирани со антагонисти на рецепторот на ангиотензин II [вклучувајќи лосартан] (видете дел 4.3). Кај овие пациенти,



тоа се манифестира како болки во стомакот, гадење, повраќање и дијареа. Симптомите исчезнале по прекилот на антагонистот на рецепторот на ангиотензин II. Доколку се дијагностицира интестинален ангиоедем, лосартан треба да се прекине и да се започне соодветно следење додека не се постигне целосно отстранување на симптомите.

Бременост

Лекувањето со лосартан не смее да се започнува во тек на бременост. Доколку продолжувањето на лекувањето со лосартан не се смета за неопходно, при планирање на бременост, пациентките треба да се префрлат на алтернативна антихипертензивна терапија чиј сигурносен профил при употреба во бременоста е потврден. Штом ќе се утврди бременост, лекувањето со лосартан треба веднаш да се прекине и да се започне со алтернативна терапија (видете делови 4.3 и 4.6).

Мерки на претпазливост и други предупредувања

Како што е забележано при употреба на инхибитори на конвертазата, лосартан и другите антагонисти на ангиотензин, очигледно се помалку делотворни во снижување на крвниот притисок кај припадниците на црната раса во однос на другите етнички групи. Причината за тоа најверојатно е поголемата превалена на ниските нивоа на ренин кај хипертензивни пациенти кои се припадници на црната раса.

Двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостеронски систем (RAAS)

Постојат докази дека истовремена примена на АКЕ инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен го зголемува ризикот од хипотензија, хиперкалемија и ја намалува функцијата на бубрезите (вклучувајќи акутна бубрежна инсуфициенција). Двојната блокада на RAAS во комбинација со примена на АКЕ инхибитори, блокатори на ангиотензин II или алискирен не се препорачува (видете делови 4.5 и 5.1).

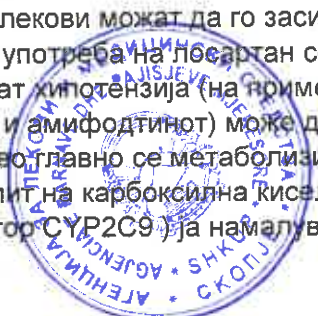
Ако терапијата на двојната блокада се смета за апсолутно неопходна, смее да се врши само под надзор на специјалист и со внимателно пратење на бубрежната функција, електролитите и крвниот притисок. АКЕ инхибиторите и блокаторите на ангиотензин II рецепторите не смеат да се употребуваат истовремено кај пациенти со дијабетска нефропатија.

Помошни супстанции

Овој лек содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни нарушувања на интолеранција на галактоза, недостиг на Lapp лактоза или малапсорција на гликоза-галактоза не смеат да користат лосартан.

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Другите антихипертензивни лекови можат да го засилат хипотензивниот ефект на лосартанот. Истовремената употреба на лосартан со други лекови кои како несакано дејство може да предизвикаат хипотензија (на пример трицикличните антидепресиви, антипсихотици, баклофенот и амифодтинот) може да го зголеми ризикот од настанување на хипотензија. Лосартанот во главно се метаболизира по пат на цитрохромот P450 CYP2C9 до активен метаболит на карбоксилна киселина. Клиничките студии покажале дека флуконазолот (инхибитор CYP2C9) ја намалува изложеноста на активниот



метаболит за околу 50 %. Исто така има показатели дека истовремената употреба на лосартан и рифампицин (индуктор на метаболичните ензими) ги намалува плазматските концентрации на активниот метаболит во плазмата за околу 40 %. Клиничкото значење на оваа појава е непознато. Не е најдена разлика во изложеноста во текот на истовремена употреба на лосартан и флувастатин (слаб инхибитор CYP2C9). Како и при примена на другите лекови кои го блокираат ангиотензин II или неговите ефекти, истовремената употреба на други лекови кои го штедат калиумот (диуретици кои штедат калиум, амилорид, триамтерен, спиронолактон) или можат да го покачат нивото на калиум (хепарин), надоместокот на калиум или заменските соли кои содржат калиум може да доведат до зголемување на сериски нивоа на калиум.

Затоа, истовремената употреба не се препорачува.

Во тек на истовремена употреба на ACE инхибитори и литиум, имало реверзибилно зголемени серумски концентрации на токсичен литиум. Истата појава многу ретко била присутна и при комбинација со антагонисти на рецепторите на ангиотензин II.

Затоа е потребно особено внимание при истовремена употреба на лосартан и литиум. Во случаи кога наведената комбинација е неопходна, потребно е да се следат серумските нивоа на литиум во тек на истовремено земање на овие лекови. Кога антагонистите на ангиотензин II истовремено се употребуваат со нестероидни антиинфламаторни лекови (non-steroidal anti-inflammatory drug - NSAID) како на пример селективните инхибитори COX-2, ацетилсалицилна киселина во противвоспалителни дози и неселективни NSAID, може да се појави намален антихипертензивен ефект. Истовремената употреба на антагонистите на ангиотензин II или диуретици со NSAID може да доведе до зголемен ризик од влошување на бубрежната функција, вклучувајќи и акутно бубрежно затајување, зголемени концентрации на калиум во серумот, особено кај пациенти со ослабена бубрежна функција. Затоа, наведената комбинација треба внимателно да се применува, особено кај постари пациенти.

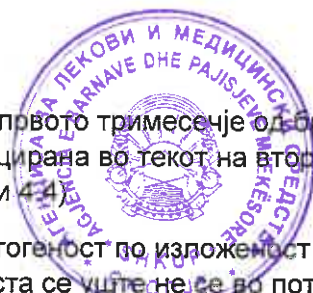
По воведување на терапијата и повремено во тек на истовремената употреба на овие лекови, пациентите треба да бидат адекватно хидрирани, и треба редовно да се следи бубрежната функција. Податоците од клиничките испитувања покажуваат дека двојна блокада на ренин-ангиотензин алдостеронски систем (RAAS) комбинирано со примена на ACE инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен поврзано е со поголема честота на штетни настани како што се хипотензија, хиперкалемија и намалување на бубрежната функција (вклучувајќи акутна бубрежно затајување) во споредба со употреба само на еден лек кој делува на RAAS (видете дел 4.3, 4.4 и 5.1).

4.6 Бременост и доене

Бременост

Употребата на лосартан не се препорачува во текот на првото тримесечје од бременоста (видете дел 4.4). Употребата на лосартан е контраиндицирана во текот на второто и третото тримесечје од бременоста (видете делови 4.3 и 4.4).

Епидемиолошките докази во поглед на ризикот од тератогеност по изложеност на ACE инхибитори во текот на првото тримесечје од бременоста се уште не се во потполност утврдени. Сепак, зголемување на ризикот не може да се исклучи. Во недостаток на



контролирани епидемиолошки испитувања за ризикот од употреба на инхибитори на ангиотензин II рецепторите, лековите од оваа класа може да носат слични ризици. Освен ако продолжувањето на лекувањето со инхибитори на рецепторите на ангиотензин II не се смета за неопходно, кај пациентите кои планираат бременост, треба да се применува алтернативна антихипертензивна терапија кои према својот сигурносен профил на употреба може потврдено да се употребуваат во тек на бременост. Во случај на бременост, лекувањето со лосартан треба веднаш да се прекине и по потреба да се започне со алтернативна терапија.

Познато е дека лекувањето на инхибитори на рецепторите на ангиотензин II во текот на второто и третото тримесечје може да предизвика фототоксични ефекти кај луѓето (намалена бубрежна функција, олигохидрамнион, забавена осификација на череп) и неонатална токсичност (бубрежно затајување, хипотензија, хиперкалемија-видете дел 5.3).

Доколку пациентката користела лосартан по почеток на второто тримесечје од бременоста, се препорачува преглед со ултразвук на бубрежната функција и черепот.

Доенчињата чии мајки користеле лосартан треба да се следат внимателно со цел да се забележат знаци на хипотензија (видете дел 4.3 и 4.4).

Доење

Бидејќи не постојат доволно податоци за употреба на лосартан во тек на доењето, не се препорачува негова употреба и предност се дава на алтернативни лекови со подобро утврден профил на сигурност на употреба во тек на доење, особено во тек на доење на новороденчиња и недоносени.

4.7. Влијание на способноста за управување со моторни возила и ракување со машини

Не постојат податоци за влијанието на лосартанот на способноста за управување со возила и ракување со машини. Сепак, треба да се има во предвид дека за време на земање на антихипертензивни лекови, можат да се појават вртоглавица или поспаност, особено на почетокот на лекувањето или по зголемување на дозата.

4.8. Несакани дејства

ЛОСАРТАН е испитуван во следниве клинички испитувања:

- Во контролирани клинички испитувања кај > 3000 возрасни пациенти со есенцијална хипертензија на возраст од 18 или повеќе години;
- Во контролирани клинички испитувања кај 177 педијатриски пациенти со хипертензија на возраст од 6 до 16 години;
- Во контролирани клинички испитувања кај > 9000 пациенти со хипертензија и хипертрофија на левата комора на возраст од 55 до 80 години (видете испитување LIFE, дел 5.1);



- Во контролирани клинички испитувања кај >7700 возрасни пациенти со хронично затајување на срце (видете испитувања ELITE I, ELITE II и HEAAL, дел 5.1);
- Во контролирани клинички испитувања кај >1500 пациенти со дијабетес тип 2 и протеинурија на возраст од 31 или повеќе години (видете испитувања RENAAL, дел 5.1).

Кај овие клинички испитувања најчесто несакано дејство било вртоглавица. Несаканите дејства, по нивната зачестеност, можат се класифицираат како: многу чести (1/10); чести (>1/100 и < 1/10); помалку чести (21/1000 и < 1/100); ретки (1/10000 и < 1/1000); многу ретки (< 1/10000), непознато (нема доволно податоци).

Несакани дејства	Зачестеност на несакани дејства по индикации				Друго
	Хипертензија	Хипертензивни и пациенти со затајување на левата комора	Хронично затајување на срцето	Хипертензија и дијабетес 2 со ренално оштетување	Искуство по ставање на лекот во промет
<u>Нарушување на крвта и лимфниот систем</u>					
Анемија			често		непознато
Тромбоцитопенија					непознато
<u>Нарушување на имунолошкиот систем</u>					
Реакција на преосетливост, анафилактички реакции ангиоедем и васкулитис**					ретко
<u>Психијатриско нарушување</u>					
Депресија					непознато



					0
<u>Нарушување на нервниот систем</u>					
Вртоглавица	често	често	често		
Поспаност	помалку често				
Главоболка	помалку често		помалку често		
Пореметување на сонот	помалку често				
Парестезија			ретко		
Мигрена					непознат 0
Дизгеузија					Непознат 0
<u>Нарушување на увото и лабиринтот</u>					
Вртоглавица	често	често			
Тинтус					непознат 0
<u>Срцеви нарушувања</u>					
Палпитација	помалку често				
Ангина пекторис	помалку често				



Синкопа			ретко		
Атријална фибрилација			ретко		
Цереброваскулар ни инцидент			ретко		
<u>Нарушување на васкуларниот систем</u>					
Ортостатска хипотензија (вклучувајќи ортостатски ефекти поврзани со дозата)	помалку често		често	често	
<u>Нарушување на дишниот систем, градниот кош и медијастинумот</u>					
Диспнеа			помалку често		
Кашлица			помалку често		непознат о
<u>Нарушувања на дигестивниот систем</u>					
Мачнина			помалку често		
Повраќање			помалку често		
Интестинален ангиодем					ретко
<u>Нарушување на хепарот и жолчката</u>					



Панкреатитис					непознат o
Хепатитис					ретко
Нарушување на хепаталните функции					непознат o
<u>Нарушување на кожата и поткожното ткиво</u>					
Уртикарија			помалку често		непознат o
Пруритус			помалку често		непознат o
Исип	помалку често		помалку често		непознат o
Фотосензибилност					непознат o
<u>Нарушување на мускулно-скелетниот систем и на сврзното ткиво</u>					
Мијалгија					непознат o
Артралгија					непознат o
Рабдомиолиза					непознат o
<u>Нарушување на бубрезите и уринарниот систем</u>					



Оштетување на функцијата на бубрезите			често		
Затајување на Бубрезите			често		
<u>Нарушување на репродуктивниот систем и градите</u>					
Еректилна дисфункција /импотенција					непознато
<u>Општи нарушувања и реакции на местото на администрање на лекот</u>					
Астенија	помалку често	често	помалку често	често	
Замор	помалку често	често	помалку често	често	
Едем	помалку често				
Омалаксаност					непознато
<u>Испитување</u>					
Хиперкалемија	често		помалку често ⁺	често ⁺⁺	
Зголемени нивоа на аланин аминотрансфераза (ALT) &	ретко				
Зголемени			често		



нивоа на уреа во крв, серумски креатинин и серумскиот калиум					
Хипонатремија					непознато
Хипогликемија				често	

*Вклучувајќи отекување на ларинксот, гласните жици, лицето, усните, фаринксот и/или јазикот (што предизвикува опструкција на дишните патишта); кај некој од овие пациенти пријавен бил ангиоедем поврзан со употреба на други лекови, вклучувајќи и АКЕ инхибитори.

** Вклучувајќи Henoch-Schonleino-ва пурпура

II Особено кај пациенти со намален интраваскуларен волумен, на пр. пациенти тешко срцево затајување или кај пациенти лекувани со високи дози на диуретици

+ Вообичаено кај пациенти кои примиле 150 mg наместо 50 mg лосартан.

** Во клиничките студии спроведени на пациенти со дијабетес мелитус тип II и со нефропатија, 9,9 % од пациентите лекувани со лосартан развиле хиперкалемија > 5,5 mmol/l, и 3,4 % од пациентите лекувани со плацебо (видете дел 4.4).

& Најчесто се повлекло со прекин на терапијата

Следниве несакани дејства се јавувале почесто кај пациенти кои примале лосартан отколку кај оние кои примале плацебо (зачестеноста не е позната): болка во долниот дел на грбот, инфекции на уринарниот тракт и симптоми налик на грип.

Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем

Како последица на инхибицијата на ренин-ангиотензин-алдостеронскиот систем, пријавени се промени на бубрежната функција и вклучувајќи и затајување на бубрезите кај ризичните пациенти. Таквите промени можат да бидат реверзибилни попрекинување на лекувањето (видете дел 4.4).

Педијатриска популација

Се чини дека профилот на несакани дејства кај педијатриски пациенти е сличен на профилот како и кај возрасните. Меѓутоа, податоците се ограничени.

Пријавување на несаканите дејства



По добивањето на одобрение за лекот, важно е пријавување на несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано пратење на односот корист и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање на несакано дејство на лекот.

4.9. Предозирање

Симптоми на предозирање

Достапните податоци за предозирање кај луѓето се ограничени. Најверојатните симптоми на предозирање би биле хипотензија и тахикардија. Брадикардија може да се јави поради стимулација парасимпатикус (вагус).

Лекување на предозирањето

Доколку се јави симптоматска хипотензија, потребно е да се воведат супортивно лекување.

Мерките за лекувањето зависат од времето поминато од земање на лекот и од видот и тежината на симптомите. Приоритет е стабилизацијата на кардиоваскуларниот систем. По перорално предозирање, индицирана е примена на доволна количина на активен јаглен. Потоа потребно е будно следење на виталните функции, и нивна евентуална корекција, доколку е потребно. Лосартанот и неговиот активен метаболит не можат да се отстранат со хемодијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

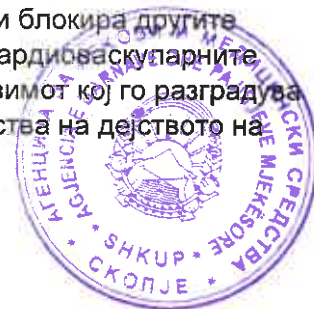
5.1. Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група:

АТС код - C09CA01 — Препарати кои делуваат на ренин-ангиотензинскиот систем; Антагонисти на ангиотензин II; чист.

Лосартанот е синтетски перорален антагонист на ангиотензин -II рецепторите (тип AT1). Ангиотензин II, е потентен вазоконстриктор, примарен е активниот хормон на ренин-ангиотензински систем и одредува патофизиологијата на хипертензијата. Со своето врзување за AT₁ рецепторите кои се наоѓаат во многу ткива (на пример, мазните мускули на крвните садови, надбубрежната жлезда, бубрезите и срцето) ангиотензин II доведува до значајни биолошки реакции, вклучително и вазоконстрикција и отпуштање на алдостеронот. Ангиотензинот II исто така стимулира пролиферација на клетките на мазните мускули.

Лосартан селективно го блокира AT₁ рецепторот. In vitro и in vivo лосартанот и неговиот фармаколошки активен метаболит на карбоксилната киселина (E-3174) ги блокираат сите физиолошки релевантни делувања на ангиотензинот II, независно од неговото потекло или патот на синтеза. Лосартан не делува агонистички ниту пак ги блокира другите хормонски рецептори или јонски канали важни за регулација на кардиоваскуларните функции. Освен тоа, лосартан не го инхибира ACE (киназа II), ензимот кој го разградува брадикининот. Последавателно, не се појачуваат несаканите дејства на дејството на брадикининот.



Во текот на примена на лосартанот, доаѓа до инхибиција на негативната повратна спрега на ангиотензин-II на секрецијата на ренин што доведува до зголемена активност на ренин во плазмата. Зголемувањето на активността на ренинот во плазмата доведува до покачување на ангиотензин II во плазмата. Дури и со зголемениот ангиотензин II, антихипертензивното делување и супресијата на концентрацијата на алдоостерон во плазмата се одржуваат, што упатува на ефективна блокада на рецепторот на ангиотензин -II. Попрекинување на терапијата со лосартан, активността на ренин во плазмата и вредноста на ангиотензин II се намалува на почетни вредности во рок од три дена.

Лосартан и неговиот главен активен метаболит имаат поголем афинитет за AT1-рецепторите отколку за AT2-рецепторите. Активниот метаболит има 10 до 40 пати посилно делување од истата количина лосартан.

Испитувања кај пациенти со хипертензија

Во контролирани клинички испитувања, примената на лосартан во доза од 50 mg еднаш дневно кај пациенти со блага до умерена есенцијална хипертензија довела до статистички значително намалување на систолниот и дијастолниот крвен притисок. Мерењето на крвниот притисок 24 часа по примена на доза во однос на мерење на притисокот 5-6 часа по примена на доза покажало дека крвниот притисок е намален во текот на 24 часа. Притоа се одржал природниот дневен ритам на крвниот притисок. Намалувањето на крвниот притисок во времето непосредно пред примена на следната доза изнесувало приближно 70-80% од делувањето забележано 5-6 часа по користење на лекот.

Прекилот на примената на лосартанот кај хипертензивни пациенти не довел до нагло зголемување на крвниот притисок (англиски rebound phenomenon). И покрај значителното намалување на крвниот притисок, промената на лосартанот немала клинички важно делување на срцевата фреквенција.

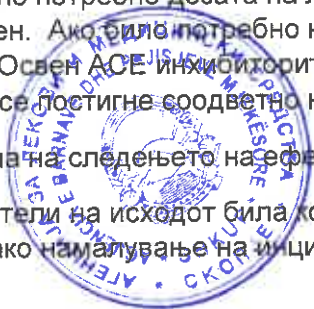
Лосартан е еднакво ефикасен кај жени и мажи, како и кај младите (на возраст до 65 години) и постарите пациенти со хипертензија.

Клиничка студија LIFE

Клиничката студија LIFE (скратеница од англискиот назив The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension'), била рандомизирана, тројно слепа со активна контрола, спроведена кај 9193 пациенти на возраст од 55-80 години со хипертензија и со EKG потврдена хипертрофија на левата срцева комора. Пациентите биле рандомизирани во група која примала лосартан 50 mg еднаш дневно односно во група која примала ателолол 50 mg еднаш дневно. Ако очекуваното намалување на крвниот притисок (<140/90mmHg) не е постигнато, прво на терапијата е додаден хидрохлоротиазид (12,5 mg), а потоа ако било потребно дозата на лосартан или ателолол потоа е зголемена на 100 mg еднаш на ден. Ако било потребно на терапијата биле додадени други антихипертензиви, Освен ACE инхибиторите, антагонистите на ангиотензин II и бета-блокаторите, за да се постигне соодветно намалување на крвниот притисок.

Просечната должина на следењето на ефектот од терапијата била 4,8 години.

Примарните показатели на исходот била комбинација на кардиоваскуларни болести и смртност мерени како намалување на инциденцата на смртни случаи поради



кардиоваскуларни причини, мозочен удар и миокарден инфаркт. Крвниот притисок бил значително намален и тоа на слични вредности кај двете групи. Лекувањето со лосартан го намалило ризикот за 13% ($p=0,021$, 95% интервал на доверба 0,77-0,98) во споредба со лекувањето со атенолол кај пациенти кај кои бил воочен комбиниран примарен показател на исход. Тоа главно може да се препише на намалување на инциденцата на мозочниот удар. Лекувањето со лосартан го намалило ризикот од мозочен удар за 25% во однос на атенололот ($p=0,001$, 95% интервал на доверба 0,63-0,89). Стапката на смртност заради кардиоваскуларните причини и инфаркт на миокардот не се разликувале статистички значајно помеѓу двете групи на пациенти.

Раса

Во клиничкото испитување Life припадниците на црната раса кои се лекувани со лосартан имале повисок ризик од настанување на примарен комбиниран исход, односно кардиоваскуларни настани (на пр., инфаркт на миокардот, смрт поради кардиоваскуларни причини) а особено мозочен удари отколку кај припадниците на црната раса кои се лекувани со атенолол. Затоа резултатите воочени со лосартан во споредба со атенолол во клиничкото испитување LIFE со обзир на кардиоваскуларните болести/смртност не може да се применат на припадниците на црната раса со хипертензија и хипертрофија на левата комора.

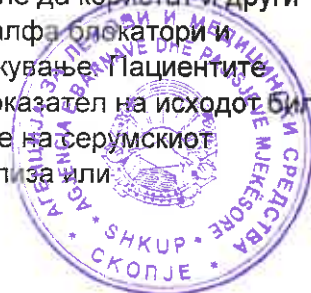
Клиничка студија RENAAL

Клиничката студија RENAAL (скратеница од англискиот назив 'The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan'), односно испитување на намалување на показателите на исходот кај пациенти со дијабетес независна од инсулин NIDDM лекувани со лосартан, антагонисти на рецепторите на ангиотензин II било контролирано клиничко испитување спроведено широм целиот свет кај 1513 пациенти со дијабетес тип 2 и протеинурија (751 лечени со лосартан), со или без хипертензија.

Целта на испитувањето било да се докажат заштитното дејство на лосартан калиум на бубрезите, освен од користа за самото намалување на крвниот притисок.

Пациентите со протеинурија и концентрација на серумски креатинин 1,3-3,0 mg/dl биле рандомизирани во група која примала 50mg лосартан еднаш дневно, чија доза се титрирала према одговорот на притисокот, или во група која добивала плацебо со примена на конвенционална антихипертензивна терапија но без ACE инхибитори и антагонисти на ангиотензин II.

Испитувачите можеле да ја зголемат дозата на испитуваниот лек според потребите до 100 mg еднаш дневно; 72% од пациентите повеќето од времето земале доза од 100 mg еднаш дневно. Према потребата, пациентите во двете групи смееле да користат и други антихипертензивни (диуретици, блокатори на калциумови канали, алфа блокатори и антихипертензивни со централно делување) како дополнително лекување. Пациентите биле следени до 4,6 години (во просек 3,4 години). Примарниот показател на исходот бил комбиниран исход кој се состоел од удвојување на концентрациите на серумскиот креатинин, краен стадиум на бубрежната болест (потреба од дијализа или трансплантација) и смрт.



Резултатите покажале дека лекувањето со лосартан (327 случаи) во споредба со земањето на плацебо (359 случаи) ризикот од појава на наведените настани кај пациенти со комбинирани примарни показатели на исход се намалил за 16,1% ($p=0,022$). Резултатите покажале статистички значајни намалувања на ризикот кај пациенти лекувани со лосартан за следните поединични и комбинирани компоненти на примарни показатели на исход: намалување на ризикот од удвојување на концентрациите на серумскиот креатинин за 25,3% ($p=0,006$); намалување на ризикот од појава на краен стадиум на болеста на бубрегот за 28,6% ($p=0,002$); намалување на ризикот од појава на краен стадиум на болеста на бубрегот и смрт за 19,9% ($p=0,009$); намалување на ризикот од удвојување на концентрацијата болеста на креатининот или појава на краен стадиум на бубрегот за 21,0% ($p=0,01$).

Помеѓу двете групи на пациенти немало значајни статистички разлики во процентот на смртни случаи поради сите компоненти на примарниот показател на исходот.

Во ова испитување лосартан добро се поднесувал, судејќи по сличните стапки на прекинување со лекување поради несаканите дејства во однос на групата која примала плацебо.

Клиничка студија HEAAL

Испитувањето HEAAL (скратеница од англискиот назив The Heart Failure Evaluation of Angiotensin II Antagonist) било контролирано клиничко испитување спроведено во светот кај 3834 пациенти на возраст од 18-98 години со срцево затајување (II-IV степен според NYHA класификација), кои не поднесувале лекување со АКЕ инхибитори.

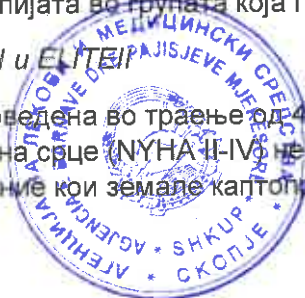
Пациентите биле рандомизирани во групи да примаат лосартан 50 mg еднаш дневно или лосартан 150 mg, со конвенционална терапија, со исклучок на АКЕ инхибитори.

Пациентите биле следени во период од четири години (средна вредност на следење 4,7 години). Примарниот исход на испитувањето бил комбиниран исход на сите смртни случаи или хоспитализација поради затајување на срцето.

Резултатите покажале дека примената на лосартан во доза од 150 mg (828 случаи), во споредба со 50 mg лосартан (889 случаи) резултирало со 10,1% намалување на ризикот ($p=0,027$ 95% интервал на доверба 0,82-0,99) во бројот на пациенти кои достигнале примарна комбинирана точка на исход. Тоа главно се должи на намалување на инциденцата на хоспитализација поради затајување на срцето. Лекувањето со лосартан во доза од 150 mg го намалило ризикот од хоспитализација поради затајување на срцето за 13,5% во однос на лекување со лосартан во доза од 50 mg ($p=0,025$ 95% интервал на доверба 0,76-0,98). Стапката на сите причини за смртност било значајно различна помеѓу овие терапевтски групи. Оштетувањето на функцијата на бубрезите, хипотензија и хиперкалемија биле почести во групата што примала 150 mg лосартан во споредба со групата која примала 50 mg лосартан. Овие несакани дејства не довеле до значителни почести прекини на терапијата во групата која примала 150 mg лосартан.

Клинички студии ELITE I и ELITE II

Во студијата ELITE спроведена во траење од 48 недели и во која учествувале 722 пациенти со затајување на срце (NYHA II-IV) не се забележани разлики помеѓу пациенти кои земале лосартан и оние кои земале каптоприл со оглед на примарните показатели на



исход кои ги сочинувала долготрајна промена на функцијата на бубрезите. Во клиничката студија ELITE I било приметено дека лосартан во споредба со каптоприл го намалува ризикот од смрт, но тоа не било потврдено во последователното клиничко испитување ELITE II, чиј опис е прикажан подолу во текстот.

Во студијата ELITE II лосартан во доза од 50mg еднаш на ден (почетна доза од 12,5mg, зголемена на 25 mg а потоа на 50 mg еднаш на ден) се споредувал со каптоприл во доза од 50 mg три пати на ден (почетна доза од 12,5mg, зголемена на 25 mg а потоа на 50 mg три пати на ден). Примарниот показател на исход на ова проспективно испитување било намалување на сите причини на смртност.

Во оваа студија, се следеле 3152 пациенти со срцева слабост (NYHA класа II-IV) скоро две години (просечно следење траело 1,5 години) за да се утврди дали лосартан ги намалува сите причини за смртност повеќе од каптоприл. Според примарните показатели за исходот, немало статистички значајни разлики помеѓу лосартан и каптоприл во намалувањето на сите причини за смртност.

Во двете компаративни контролирани клинички студии (не плацебо контролирани) кај пациенти со срцева слабост, подносливоста на лосартан била подобра од подносливоста на каптоприл, како што било демонстрирано врз основа на мерење на значително помалиот процент од прекин на терапијата поради несакани дејства и значително пониска фреквенција на кашлица.

Зголемена смртност е забележана во студијата ELITE II во една мала подгрупа на пациенти (22% од сите пациенти со срцева слабост), која на почетокот употребувала бета блокатори.

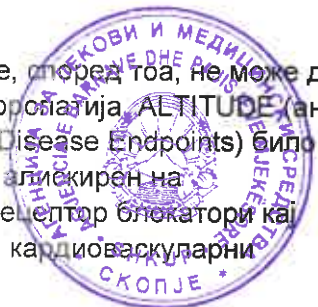
Двојна блокада на ренин ангиотензин алдостерон системот (RAAS)

Во две големи рандомизирани, контролирани испитувања (ONTARGET (анг. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (анг. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) се испитувала употребата на комбинација на АКЕ инхибитор со блокатори на ангиотензин II рецепторите.

ONTARGET била студија спроведена кај пациенти со историја на кардиоваскуларни и цереброваскуларни болести, или со дијабетес тип 2 со докази за оштетување на целните органи. VA NEPHRON-D е испитување кај пациенти со дијабетес тип 2 и дијабетична нефропатија.

Овие студии не покажале значаен корисен ефект на бубрезите и / или кардиоваскуларни резултати и смртност, а било забележано зголемување на ризикот од хиперкалемија, акутна бубрежна повреда и / или хипотензија во споредба со монотерапија. Поради нивните слични фармакодинамски својства, овие резултати се релевантни и за други АКЕ инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецепторите.

АКЕ инхибиторите и блокаторите на ангиотензин II рецепторите, според тоа, не може да се применуваат во исто време кај пациенти со дијабетична нефропатија. ALTITUDE (анг. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) било испитување дизајнирано за да се испита ползата од додавање алискирен на стандардната терапија со АКЕ инхибитори или ангиотензин II рецептор блокатори кај пациенти со дијабетес тип 2 и хронично бубрежно заболување, кардиоваскуларни



болести, или и двете. Студијата била предвреме прекината поради зголемениот ризик од несакани исходи. И кардиоваскуларната смрт и мозочниот удар биле бројно почести во групата која примала алискирен отколку групата на плацебо, а негативните настани и сериозните несакани ефекти од важност (хиперкалемија, хипотензија и дисфункција на бубрезите) биле почесто забележани во групата третирана со алискирен отколку кај онаа која примала плацебо.

Педијатриска популација

Педијатриска хипертензија

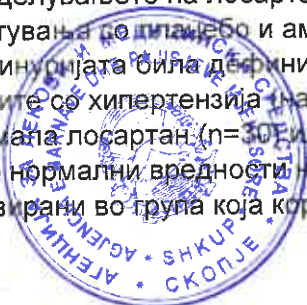
Антихипертензивниот ефект кај лосартан е потврден во клинички студии кои вклучувале 177 педијатриски пациенти со хипертензија на возраст од 6 до 16 години со телесна тежина > 20kg и брзина на гломеруларна филтрација > 30 ml/min/1,73 m². Пациентите со тежина > 20 kg до 50kg примиле или 5 mg, 50 mg или 100 mg лосартан на ден. По три недели лекување, лосартан употребен еднаш дневно, ја снижил најниската вредност на крвниот притисок зависно од самата доза.

Генерално терапевтскиот одговор е дозно зависен. Односот на терапевтскиот одговор и дозата бил многу очигледно видлив во групата која употребувала ниска доза во споредба со групата која употребувала средна доза (период 1: -6.2 mmHg vs -11,65 mmHg), но тој ефект бил помал кога се споредува групата која примала средна доза со групата која примала висока доза (период 1:-11,65 mmHg vs-12,21 mmHg). Се чинело дека најниската испитувана доза односно дозата од 2,5 mg и 5 mg, кои одговарале на просечната доза од 0,07 mg/kg дневно, немаат постојан антихипертензивен ефект на намалување на крвниот притисок.

Наведените резултати биле потврдени во период на II испитување во кое пациентите биле рандомизирани во група која по три недели терапија продолжила да прима лосартан или групата која го продолжила лекувањето со плацебо. Разликата во зголемувањето на крвниот притисок во споредба со плацебо била највисока во групата која земала средна доза (6,70 mmHg со средната доза vs. 5,38 mmHg со високата доза). Покачувањето на најниската вредност на дијастолниот крвен притисок било исто кај пациентите кои добивале плацебо и тие кои продолжиле со лосартан во најниска доза во секоја група, што повторно укажало дека најниската доза немала антихипертензивен ефект во секоја група.

Долготрајните ефекти на лосартан на растот, пубертетот или генералниот развој не се проучени. Уште не е утврдена ни долготрајната ефикасност на антихипертензивната терапијата со лосартан во детството со цел намалување на кардиоваскуларниот морбидитет и смртност.

Кај деца со хипертензија (N=60) и нормален крвен притисок (N=246) кој имале протеинурија, делувањето на лосартан на протеинуријата се проценети во контролирани клинички испитувања со плацебо и амлодипин (активна контрола) во траење од 12 недели. Протеинуријата била дефинирана како сооднос на протеин и креатинин во урина $\geq 0,3$. Пациентите со хипертензија (на возраст од 6 до 18 години) биле рандомизирани во група која примала лосартан (n=30) или во група која користела амлодипин (n=30). Пациентите со нормални вредности на крвниот притисок (на возраст од 1 до 18 години) биле рандомизирани во група која користела лосартан (n=122) или група кој примала



плацебо (n=124). Лосартан се давал во дози од 0,7 mg/kg до 1,4 mg/kg (до максимална доза од 100 mg на ден). Амлодипин се давал во дози од 0,05 mg/kg до 0,2 mg/kg (до максимална доза од 5 mg на ден).

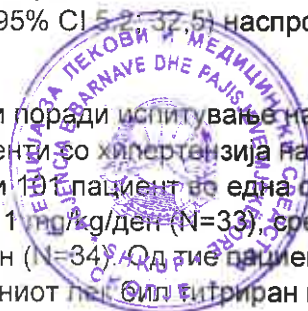
Општо, по 12 недели лекување, кај пациентите кои примале лосартан, протеинуријата била статистички значајно намалена, за 36% во однос на почетните вредности, во однос на протеинуријата која била 1% поголема во групата кој примала плацебо/амлодипин ($p \leq 0,001$). Пациентите со хипертензија кои примале лосартан имале намалена протеинурија во однос на почетните вредности од -41,5% (95% CI -29,9; -51,1) во однос на +2,4% (95% CI -22,2; 14,1) кај групата која примала амлодипин. Намалување на систолниот и дијастолниот крвен притисок била поголема во групата која користела лосартан (-5,5/-3,8 mmHg) отколку во групата која користела амлодипин (-0,1/+0,8 mmHg). Кај деца со нормален крвен притисок, малку намален крвен притисок било приметено во групата која примала лосартан (-3,7/-3,4 mmHg) во споредба со групата која примала плацебо. Не била приметена значајна корелација помеѓу намалување на протеинуријата и крвниот притисок. Меѓутоа, можно е намалувањето на крвниот притисок барем делумно да било одговорно за намалување на протеинуријата кај групата која се лекувала со лосартан.

Долготрајните ефекти на лосартан кај деца со протеинурија биле испитувани во период до три години во отворено сигурносно продолжување на истото испитување, во кое сите пациенти кои го завршиле почетното 12-неделно клиничко испитување биле повикани да се вклучат. Во продолжените испитувања open-label extension phase биле вклучени вкупно 268 пациенти, кои биле повторно рандомизирани во групи кои добивале лосартан (N=134) и група кој добивала еналаприл (n=134), а 109 пациенти биле дополнително пратени 23 години (претходно утврдено како точка за прекин за 2 100 пациенти кои завршиле три години дополнително следење). Распоните на дозите употребени према проценката на испитувачите биле 0,30-4,42 mg/kg/ден лосартан и 0,02-1,13 mg/kg/ден еналаприл, соодветно.

Во текот на продолжување во фазата на истражување кај повеќето пациенти не биле надминати максималните дневни дози (50mg/ден за пациенти со телесна тежина 50 kg).

Накратко, резултатите од тоа продолжување на испитувањето на безбедноста покажале дека лосартан добро се поднесува и доведува до намалување на протеинуријата, без значаен ефект на брзината во гломеруларната филтрација (GFR) во период од 3 години. Кај нормотензивни пациенти (n=205), еналаприл имал бројно повеќе ефекти во однос на лосартан на протеинуријата (-33,0% (95% CI -47,2; -15,0) во однос на -16,6% (95% CI -34,9; 6,8) и на брзината на гломеруларната филтрација (9,4 (95% CI 0,4; 18,4) спротивно на -4,0 (95% CI -13,1; 5,0) ml/мин/1,73m²). Кај хипертензивни пациенти (n=49), лосартан имал бројно повеќе ефект на протеинурија (-44,5% (95% CI -64,8; -12,4) во однос на -39,5% (95% CI -62,5; -2,2) и брзина на гломеруларната филтрација (18,9 (95% CI 5,2; 32,5) наспротив -13,4 (95% CI -27,3; 0,6) ml/мин/1,73m²).

Спроведено е отворено клиничко испитување на дозен режим поради испитување на сигурноста и ефикасноста на лосартан кај педијатриски пациенти со хипертензија на возраст од 6 месеци до 6 години. Вкупно биле рандомизирани 198 пациенти во една од три групи со различни почетни дози на лосартан: ниска доза од 0,1 mg/kg/ден (N=33), средна доза од 0,3 mg/kg/ден (N=34) или висока доза од 0,7 mg/kg/ден (N=34). Од тие пациенти, 27 биле деца на возраст од 6 месеци до 23 месеци. Испитуваниот не бил титриран на



следната доза во 3,6 и 9 недели на испитувањето кај пациенти кои не го досегнале целното ниво на крвен притисок и кои уште не ја достигнале максималната доза на лосартан (1,4mg/kg/ден, а да не ја надминат дозата 100 mg/ден).

Од 99 пациенти кој биле лекувани со овој лек, 90 (90.9%) останале во продолжување на испитувањето, со следење на секој 3 месеци. Средно времетраење на лекувањето било 264 денови.

Накратко, средно намалување на крвниот притисок во однос на почетната вредност било слично во сите лекувани групи (промена во вредноста на систолниот притисок бил -7,3 mmHg за групата која примала ниска доза на лосартан, -7,6 mmHg за групата со средна доза на лосартан -6,7 mmHg за групата со висока доза на лосартан. Промената на дијастолниот притисок во однос на почетните вредности по 3 недели лекување биле -8,2 mmHg за групата со ниска доза, -5,1 mmHg за групата со средна доза и -6,7 mmHg за групата со висока доза). Сепак, немало статистички значаен ефект на систолниот и дијастолниот крвен притисок, кој би бил зависен од дозата.

Општо земено, по 12 неделно лекување забележана е добра подносливост на лосартан употребуван во дози од 1,4 mg/kg кај хипертензивни деца на возраст од 6 месеци до 6 години. Вкупниот безбедносен профил на лекот е споредлив помеѓу испитуваните групи.

5.2. Фармакокинетика

Апсорпција

По перорална примена, лосартанот добро се апсорбира и е подложен на метаболизам на прв премин низ црниот дроб и се создава активен метаболит на карбоксилната киселина и други неактивни метаболити. Системската биорасположивост на таблетите лосартан е приближно 33%. Просечните максимални концентрации на лосартан во плазмата се постигнуваат во текот на 1 час а на неговиот активен метаболит за 3-4 часа.

Дистрибуција

Лосартанот и неговиот активен метаболит се врзуваат 299% за протеините на плазмата, првенствено за албуминот. Волуменот на дистрибуција на лосартан е 34 литри.

Биотрансформација

Околу 14% од интравенски или перорално употребената доза на лосартан се претвора во неговиот активен метаболит. По перорална или интравенска употреба на лосартан калиум означен со изотоп ^{14}C , радиоактивноста која циркулира во плазма првенствено му се препишува на лосартанот и неговиот активен метаболит. Минимално претворање во неговиот активен метаболит забележано во околу 1% од испитаните поединци. Покрај активниот метаболит, се создаваат и неактивни метаболити.

Елиминација

Клиренсот на лосартан и неговиот активен метаболит од плазмата е околу 600 ml/мин односно 50 ml/мин. Бубрежниот клиренс на лосартан е околу 75 ml/мин а на неговиот активен метаболит е 26 ml/мин. Кога лосартанот се применува перорално, околу 4% од дозата се излучуваат непроменети во урината а околу 6% од дозата се излучуваат во



урината како активен метаболит. Фармакокинетиката на лосартанот и неговиот активен метаболит е линеарна кај перорални дози на лосартан калиум во доза од 200 mg.

По перорална употреба, концентрациите на лосартан и неговиот активен метаболит во плазмата се намалуваат повеќекратно експоненцијално со полуживот од околу 2 часа односно 6-9 часа. Во текот на дозирање од 100 mg еднаш на ден, ниту лосартанот ниту неговиот активен метаболит не се собираат значително во плазмата.

Лосартан и неговиот метаболит се излачуваат преку бубрезите и жолчката. По перорална односно интравенска доза на лосартан означен со ^{14}C кај човекот, околу 35% односно 43% од радиоактивноста се пронаоѓа во урината а 58% односно 50% во столицата.

Карактеристики на посебни групи на пациенти

Кај постарите пациенти со хипертензија, концентрацијата на лосартан и неговиот активен метаболит во плазмата не се значително различни од оние кај младите пациенти со хипертензија.

Нивото на лосартан во плазмата кај пациенти со хипертензија биле до два пати поголеми отколку кај пациенти со хипертензија, додека нивото на активниот метаболит на лосартан во плазмата не се разликувало помеѓу машките и женските.

По перорална употреба кај пациенти со блага до умерена алкохолна цироза на црниот дроб, концентрациите на лосартан и неговиот активен метаболит во плазмата биле 5 пати односно 1,7 пати поголеми од концентрациите пронајдени кај млади здрави машки доброволци (видете дел 4.2 и 4.4).

Концентрациите на лосартан во плазмата не биле различни кај пациенти со клиренс на креатинин над 10 ml/мин. Во споредба со пациентите со нормална бубрежна функција, кај пациенти на хемодијализа површината под кривата AUC на лосартан е приближно 2 пати поголема.

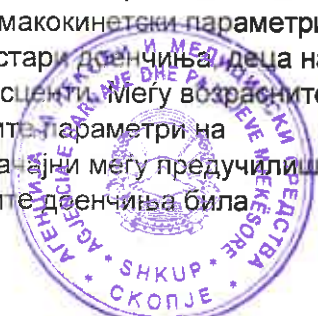
Концентрациите на активниот метаболит во плазмата не биле променети кај пациенти со оштетување на бубрезите или пациенти на хемодијализа.

Ниту лосартанот ниту неговиот активен метаболит не можат да се отстранат со хемодијализа од крвотокот.

Фармакокинетика кај педијатриски пациенти

Со Фармакокинетиката на лосартан била проучена кај 50 хипертензивни педијатриски пациенти на возраст > 1 месец до < 16 години по перорално примена доза од приближно 0,54 до 0,77 mg/kg лосартан (просечни дози) дадени еднаш дневно.

Резултатите покажале дека активниот метаболит се формира од лосартан во сите возрастни групи. Резултатите покажале отприлика слични фармакокинетски параметри на лосартан по пероралната администрација кај доенчиња и постаро доенчиња деца на предучилиштна возраст, деца на училиштна возраст и адолесценти. Меѓу возрастните групи постоела нешто поголема разлика во фармакокинетските параметри на метаболитите на лосартан. Тие разлики биле статистички значајни меѓу предучилишните деца и адолесцентите. Изложеноста на доенчињата/ постарите доенчиња била споредбено висока.



5.3. Претклинички податоци за сигурноста

Претклиничките податоци не покажуваат посебен ризик за луѓето, на основа на конвенционалните студии на општа фармакологија, генотоксичност и карциноген потенцијал. Во испитувањата за токсичност со повторувани дози, давањето на лосартан предизвикало намалување на параметрите на црвените крвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), покачување на уреа-N во серумот и повремени покачувања во серумскиот креатинин, намалување на тежина на срцето (без хистолошка поврзаност) и гастроинтестинални промени (лезии на слuzницата, улкуси, ерозии, хеморагии). Како и другите супстанции кои директно влијаат на ренин-ангиотензин системот, и за лосартан се покажало дека предизвикува несакани ефекти на касниот фетален развој, со последична смрт и малформации на фетусот.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

Јадро:

- Микрокристална целулоза
- Калциум хидрогенфосфат дихидрат
- Силициум диоксид, колоиден, безводен
- Кроскармелоза натриум
- Талк
- Магнезиум стеарат

Филм обвивка Opadray II 32K54870Pink:

- хипромелоза,
- лактоза хидрат,
- титан диоксид (171),
- триацетин,
- железно оксид, црвен (E172)

6.2. Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3. Рок на употреба

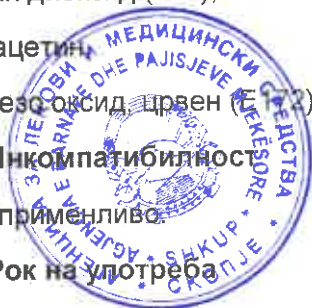
36 месеци.

6.4. Начин на чување

Лекот да се чува на температура до 25°C, во оригинално пакување (заштитено од влага).

6.5. Пакување (природа и содржина на пакувањето)

28 (2x14) таблети во блистер (PVC/PE/PVDC//A1)



6.6. Упатство за употреба/ ракување

Не постојат посебни упатства за употреба/ракување

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Производител

PLIVA HRVATSKA d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25 10000 Загреб, Р.Хрватска

Носител на решението за промет

Плива ДООЕЛ Скопје

Ул. Наум Наумовски-Борче Бр.40, 1000 Скопје, Р. Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11-11020/2

9. ДАТУМ НА ПРВО ОДОБРЕНИЕ/ДАТУМ НА ОБНОВУВАЊЕ НА ОДОБРЕНИЕТО

14.07.2016

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Мај 2025 година

