

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

LOSARTAN ALKALOID/ЛОСАРТАН АЛКАЛОИД

50 mg или 100 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи 50 mg лосартан калиум.

Помошни супстанции со потврдено дејство: 35,10 mg лактоза монохидрат.

Една таблета содржи 100 mg лосартан калиум.

Помошни супстанции со потврдено дејство: 70,20 mg лактоза монохидрат.

За целосна листа на помошните супстанции видете ја точката 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

- Филм-обложена таблета

Лосартан Алкалоид 50 mg се бели, тркалезни, биконвексни, филм-обложени таблети со ознака за кршење од едната страна.

Таблетата може да се подели на еднакви дози.

Лосартан Алкалоид 100 mg се светложолти, тркалезни, биконвексни, филм-обложени таблети со ознака за кршење на едната страна.

Ознаката за кршење служи за да се олесни кршењето на таблетата за полесно да се голтне, а не за делење на еднакви дози.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

- Терапија на есенцијална хипертензија кај возрасни, деца и кај адолесценти на возраст од 6 до 18 години.
- Терапија на бубрежно заболување кај пациенти со хипертензија и со дијабетес мелитус тип 2, со протеинурија $\geq 0,5$ g/дневно, како дел од антихипертензивната терапија (видете ги деловите 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).



• Терапија на хронична срцева слабост кај возрасни пациенти, кога терапијата со инхибитори на ангиотензин-конвертирачкиот ензим (АКЕ) не е соодветна, како последица на некомпатибилност, особено *при присуство на кашлица* или кога е контраиндицирана. Пациентите со срцева инсуфициенција кај кои е постигната стабилизација со АКЕ-инхибитор не треба да го заменат лекувањето со лосартан. Пациентите треба да имаат вентрикуларна ејекциона фракција $\leq 40\%$, треба да се клинички стабилни и да примаат утврдена терапија за хронична срцева слабост.

• Намалување на ризикот од мозочен удар кај возрасни хипертензивни пациенти со левовентрикуларна хипертрофија, документирана со ЕКГ (видете го делот 5.1 LIFE-студија, раса).

4.2. Дозирање и начин на примена

Дозирање

Хипертензија

Вообичаена почетна доза и доза на одржување е 50 mg еднаш дневно, за поголем број пациенти. Максималниот антихипертензивен ефект се постигнува по 3 – 6 седмици од започнувањето на терапијата. Кај некои пациенти може да се постигне дополнително подобрување со зголемување на дозата на 100 mg еднаш дневно (наутро).

Лосартан може да се дава заедно со другите антихипертензивни лекови, особено со диуретици (на пр., хидрохлоротиазид) (видете ги деловите 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Хипертензивни пациенти со дијабетес тип 2 и со протеинурија ≥ 0.5 g/дневно

Вообичаената почетна доза е 50 mg, еднаш дневно. По еден месец од започнувањето на терапијата, дозата може да се зголеми на 100 mg еднаш дневно, во зависност од висината на крвниот притисок. Лосартан може да се употребува заедно со други антихипертензивни лекови (на пр., диуретици, блокатори на калциумовите канали, алфа- или бета-блокатори и лекови со централно дејство) (видете ги деловите 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1), како и со инсулин и со други хипогликемични средства кои вообичаено се користат (на пр., сулфонилуреа, глитазони и инхибитори на глукозидазата).

Срцева инсуфициенција

Вообичаената почетна доза на Лосартан Алкалоид кај пациенти со срцева инсуфициенција е 12,5 mg еднаш дневно. Генерално, дозата треба да се зголемува постепено во неделни интервали (на пр., 12,5 mg дневно, 25 mg дневно, 50 mg дневно, 100 mg дневно, до максимална доза 150 mg еднаш дневно), според толеранцијата на пациентот.

Намалување на ризикот од мозочен удар кај хипертензивни пациенти со левовентрикуларна хипертрофија, документирана со ЕКГ

Вообичаената почетна доза е 50 mg лосартан, еднаш дневно. Треба да се додаде ниска доза хидрохлоротиазид и/или дозата лосартан треба да се зголеми на 100 mg еднаш дневно, во зависност од висината на крвниот притисок.

Посебни популации

Употреба кај хиповолемични пациенти

За пациентите што имаат хиповолемија (на пр., оние што примаат високи дози диуретици) се препорачува почетна доза од 25 mg еднаш дневно (видете го делот 4.4.).

Употреба кај пациенти со нарушување на бубрежната функција и кај пациенти што се на хемодијализа

Кај пациенти со нарушување на бубрежната функција и кај пациенти што се на хемодијализа не е потребно приспособување на почетната доза.

Употреба кај пациенти со нарушување на црнодробната функција

Кај пациенти со анамнеза за нарушување на црнодробната функција треба да се земе предвид пониска доза. Нема терапевтско искуство кај пациенти со тешко нарушување на црнодробната функција. Затоа, лосартанот е контраиндициран кај пациенти со тешко нарушување на црнодробната функција (видете ги деловите 4.3. и 4.4).

Употреба кај педијатриска популација

Деца на возраст од 6 месеци и помали од 6 години

Безбедноста и ефикасноста на лекот кај деца на возраст од 6 месеци и помали од 6 години сè уште не е утврдена. Моментално расположливите податоци се опишани во деловите 5.1. и 5.2, но не може да се дадат препораки за дозирање.

Деца на возраст од 6 до 18 години

За пациенти што можат да голтнат таблета и имаат телесна тежина > 20 до < 50 килограми, препорачаната доза е 25 mg еднаш дневно (во исклучителни случаи дозата може да се зголеми до максимум 50 mg еднаш дневно). Дозата треба да се приспособи на висината на крвниот притисок.

Кај пациенти со телесна тежина > 50 килограми вообичаената доза е 50 mg еднаш дневно. Во исклучителни случаи дозата може да се зголеми до максимум 100 mg еднаш дневно. Дозите над 1,4 mg/kg (или поголеми од 100 mg) дневно не се проучени кај педијатриските пациенти.

Лосартанот не се препорачува кај деца под 6-годишна возраст бидејќи за оваа група пациенти се достапни ограничен број податоци.

Лосартанот не се препорачува кај деца со гломеруларна филтрација < 30 ml/min/1,73 m² поради недостиг на соодветни податоци (видете го делот 4.4.).

Лосартанот не се препорачува кај деца со нарушување на црнодробната функција (видете го, исто така, делот 4.4.).

Употреба кај постари лица

Вообичаено, не е потребно приспособување на дозата кај постари пациенти иако треба да се земе предвид можноста за започнување на терапијата со доза од 25 mg кај пациенти постари од 75 години.

Начин на примена

Таблетите Лосартан Алкалоид треба да се земаат со една чаша вода.

Лосартан Алкалоид може да се дава со храна или без храна.



4.3. Контраиндикации

- Преосетливост на активната супстанција или на која било помошна состојка на лекот (видете ги деловите 4.4 и 6.1).
- Втор и трет триместар од бременост (видете ги деловите 4.4 и 4.6).
- Тешко нарушување на црнодробната функција.

• Истовремената примена на лосартан со лекови што содржат алискирен е контраиндицирана кај пациенти со дијабетес или со оштетување на бубрезите ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (видете ги деловите 4.5 и 5.1).

4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Преосетливост

Ангиоедем. Пациентите со анамнеза за ангиоедем (отекување на лицето, усните, грлото и/или на јазикот) треба да се следат внимателно (видете го делот 4.8.).

Интестинален ангиоедем

Интестинален ангиоедем е пријавен кај пациенти третирани антагонисти на ангиотензин II рецепторот, вклучувајќи го и лосартанот (види дел 4.8). Кај овие пациенти биле присутни симптоми како болка во абдоменот, мачнина, повраќање и дијареја. Симптомите се повлекле по прекинување на терапијата со антагонисти на ангиотензин II рецепторот. Ако се дијагностицира интестинален ангиоедем, терапијата со лосартан треба да се прекине и да се започне со соодветно следење додека не се случи целосно повлекување на симптомите.

Хипотензија и електролитен/воден дисбаланс

Кај пациенти со хиповолемија и/или со намалена концентрација на натриум, како резултат на агресивна диуретична терапија, ограничено внесување соли, дијареја или повраќање, може да се појави симптоматска хипотензија, особено по првата доза и по зголемување на дозата. Овие состојби треба да се коригираат пред да се примени лосартан или треба да се започне со пониска доза на лекот. Ова се однесува и на деца на возраст од 6 до 18 години.

Електролитен дисбаланс

Електролитен дисбаланс се појавува често кај пациенти со нарушување на бубрежната функција, со или без дијабетес, и доколку се појави неопходна е негова корекција. Во клиничка студија спроведена кај пациенти со дијабетес тип 2 со нефропатија, инциденцијата на хиперкалемија била поголема во групата која земала лосартан во споредба со групата што земала плацебо (видете го делот 4.8). Затоа, концентрацијата на калиум во плазмата и вредностите на креатинин клиренсот треба да се следат внимателно, особено кај пациенти со срцева инсуфициенција и со креатинин клиренс помеѓу 30 – 50 ml/min.

Не се препорачува истовремената примена на лосартан со диуретици коишто штедат калиум, суплементи на калиум, сол богата со калиум или со други лекови што можат да го зголемат нивото на серумски калиум (на пр., производи што содржат триметоприм) (видете го делот 4.5).

Нарушување на црнодробната функција

Врз основа на фармакокинетичките податоци коишто покажуваат значително зголемување на плазматските концентрации на лосартан кај пациентите со цироза, кај пациенти со анамнеза за нарушена црнодробна функција треба да се земе предвид употреба на помала доза. Нема терапевтско искуство со лосартан кај пациенти со тешко нарушување на црнодробната функција. Затоа, лосартан не смее да се применува кај пациенти со тешко нарушување на црнодробната функција (видете ги деловите 4.2, 4.3 и 5.2).

Лосартанот не се препорачува кај деца со нарушена црнодробна функција (видете го делот 4.2).



Нарушување на бубрежната функција

Како последица на инхибицијата на системот ренин-ангиотензин, објавени се случаи на промени во бубрежната функција, вклучувајќи и бубрежна инсуфициенција (особено кај пациенти со ренална функција која е зависна од системот ренин-ангиотензин-алдостерон, како што се пациентите со тешка срцева инсуфициенција или со веќе постојна ренална дисфункција). Како и за другите лекови коишто дејствуваат на системот ренин-ангиотензин-алдостерон, објавени се случаи на зголемување на уреата во крвта и на серумскиот креатинин кај пациентите со билатерална стеноза на реналните артерии или со стеноза на реналната артерија кога пациентот има само еден бубрег. Овие промени на реналната функција може да бидат реверзibilни по прекинување на терапијата. Лосартан треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со билатерална стеноза на реналните артерии или со стеноза на реналната артерија при присуство на еден бубрег.

Употреба кај педијатриски пациенти со нарушување на бубрежната функција

Лосартанот не се препорачува кај деца со гломеруларна филтрација $< 30 \text{ ml/min } 1,73 \text{ m}^2$, поради недостиг на соодветни податоци (видете го делот 4.2).

Бубрежната функција треба да се следи редовно за време на терапијата со лосартан бидејќи може да дојде до нејзино влошување, особено кога лосартанот се дава при други состојби (треска, дехидратација) кои може да ја нарушат бубрежната функција.

Истовремената употреба на лосартан со АКЕ-инхибитори може да доведе до влошување на реналната функција. Затоа, нивната истовремена употреба не се препорачува (видете го делот 4.5).

Бубрежна трансплантација

Нема податоци за употребата на лосартан кај пациенти со бубрежна трансплантација.

Примарен хипералдостеронизам

Пациентите што имаат примарен хипералдостеронизам, генерално, нема да одговорат на антихипертензивни лекови коишто дејствуваат преку инхибиција на системот ренин-ангиотензин. Затоа, употребата на лосартан кај овие пациенти не се препорачува.

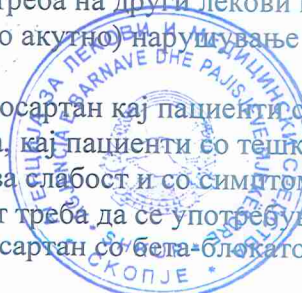
Коронарна срцева болест и цереброваскуларна болест

Како и при употреба на други антихипертензивни лекови, прекумерното снижување на крвниот притисок кај пациенти со исхемична кардиоваскуларна и цереброваскуларна болест може да доведе до миокарден инфаркт или до мозочен удар.

Срцева слабост

Кај пациенти со срцева слабост, со или без нарушување на реналната функција, постои ризик од тешка артериска хипотензија (како и при употреба на други лекови што дејствуваат на системот ренин-ангиотензин) и од (често акутно) нарушување на бубрежната функција.

Нема доволно терапевтско искуство за употребата на лосартан кај пациенти со срцева слабост и со тешко нарушување на реналната функција, кај пациенти со тешка срцева слабост (NYHA класа IV), како и кај пациенти со срцева слабост и со симптоматска животозагрозувачка срцева аритмија. Затоа, лосартанот треба да се употребува со претпазливост кај овие пациенти. Комбинацијата на лосартан со бета-блокатор треба да се употребува со претпазливост (видете го делот 5.1).



Аортна и митрална валвуларна стеноза, опструктивна хипертрофична кардиомиопатија
Како и при употреба на други вазодилатори, неопходна е посебна претпазливост при употреба на лосартан кај пациенти што имаат аортна или митрална стеноза или опструктивна хипертрофична кардиомиопатија.

Бременост

Употребата на лосартан не треба да се започнува во текот на бременоста. Освен ако континуираната употреба на лосартан не е неопходна, кај пациентите што планираат да забременат лосартанот треба да се замени со друг антихипертензивен лек со потврдена безбедност за време на бременоста. Кога ќе се утврди бременост, терапијата со лосартан веднаш треба да се прекине и доколку е соодветно да се започне алтернативна терапија (видете ги деловите 4.3 и 4.6).

Други предупредувања и мерки на претпазливост

Како и АКЕ-инхибиторите, така и лосартанот и другите антагонисти на ангиотензинот се помалку ефикасни во снижувањето на крвниот притисок кај пациентите од црната раса во споредба со пациентите од другите раси. Тоа е така, веројатно, поради повисоката преваленција на ниски вредности на ренин кај црната популација со хипертензија.

Двојна блокада на системот ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС)

Постојат докази дека истовремената примена на АКЕ-инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецептори или алискирен го зголемува ризикот од хипотензија, хиперкалемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи акутна инсуфициенција на бубрезите). Поради тоа, двојна блокада на РААС со комбинирана примена на АКЕ-инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецептори или алискирен, не се препорачува (видете ги деловите 4.5 и 5.1).

Ако терапијата со двојна блокада се смета за апсолутно нужна, смее да се спроведе само под надзор на специјалист и со внимателно следење на бубрежната функција, електролитите и на крвниот притисок.

АКЕ-инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецептори не смее да се употребуваат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија.

Помошни супстанции

Овој лек содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на галактоза, целосен дефицит на лактоза или малапсорпција на гликоза-галактоза не треба да го употребуваат овој лек.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по таблета и би можело да се каже дека е без натриум.

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Другите антихипертензивни лекови може да го зголемат хипотензивниот ефект на лосартанот. Истовремената употреба со други лекови што може да предизвикаат хипотензија како несакано дејство (како трициклични антидепресиви, антипсихотици, баклофен и амифостин) може да го зголеми ризикот од појава на хипотензија.

4.6. Плодност, бременост и доење

Бременост

Не се препорачува употребата на лосартан за време на првиот триместар од бременоста (видете го делот 4.4). Употребата на лосартан е контраиндицирана во текот на вториот и на третиот триместар од бременоста (видете ги деловите 4.3 и 4.4).

Епидемиолошките податоци во однос на ризикот од тератогеност по експозиција на АКЕ-инхибитори за време на првиот триместар од бременоста не се конклузивни. Сепак, не може да се исклучи мало зголемување на ризикот. Иако не постојат контролирани епидемиолошки податоци за ризикот од употреба на инхибиторите на ангиотензин II рецепторот, возможно е постоење на сличен ризик за оваа класа лекови. Освен ако е неопходна континуирана употреба на инхибиторите на ангиотензин II рецепторот, кај пациентките што планираат да забременат тие треба да се заменат со други антихипертензивни лекови со потврден безбедносен профил за време на бременоста. Кога ќе се утврди бременост, терапијата со лосартан треба да се прекине и, доколку е соодветно, треба да се започне со алтернативна терапија.

Познато е дека експозицијата на инхибиторите на ангиотензин II рецепторот во текот на вториот и на третиот триместар од бременоста предизвикува фетотоксичност (намалена бубрежна функција, олигохидрамнион, забавена осификација на скалпот) и неонатална токсичност (бубрежна инсуфициенција, хипотензија, хиперкалемија) (видете го, исто така, делот 5.3).

Доколку настанала експозиција на лосартан во вториот триместар од бременоста и подоцна, се препорачува ултразвучен преглед на бубрезите и на черепот. Децата чиишто мајки употребувале лосартан треба да се следат поради можноста од појава на хипотензија (видете ги деловите 4.3 и 4.4).

Доење

Бидејќи не се достапни податоци за употребата на лосартан за време на доењето, лосартанот не се препорачува за време на доењето. Се претпочита употребата на алтернативни лекови со утврден безбедносен профил за време на доењето, особено при доење новороденчиња или предвреме родени деца.

4.7. Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

Не се направени испитувања за влијанието на лосартанот врз способноста за возење и за ракување со машини. Сепак, при возење или при ракување со машини треба да се земе предвид дека повремено може да се појават вртоглавица или сонливост кога се зема антихипертензивна терапија, особено во почетокот на лекувањето или при зголемување на дозата.

4.8. Несакани реакции

Лосартан бил проучуван во следните клинички студии:

- во контролирани клинички студии за есенцијална хипертензија кај > 3 000 пациенти на возраст од 18 години и постари;

- во контролирана клиничка студија кај 177 хипертензивни педијатриски пациенти на возраст од 6 до 16 години;
- во контролирана клиничка студија кај > 9 000 хипертензивни пациенти со левовентрикуларна хипертрофија, на возраст од 55 до 80 години (видете ја студијата LIFE, во делот 5.1);
- во контролирани клинички студии кај > 7 700 возрасни пациенти со хронична срцева слабост (видете ги студиите ELITE I, ELITE II и HEAAL, во делот 5.1);
- во контролирана клиничка студија кај > 1 500 пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и со протеинурија, на возраст од 31 година и постари (видете ја студијата RENAAL, во делот 5.1).

Во овие клинички студии најчесто несакано дејство било зашеметеност.

Несаканите реакции се класифицирани по фреквентност: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100, < 1/10$); помалку чести ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); ретки ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$); многу ретки ($< 1/10\ 000$), непознато (честотата на појавување не може да се одреди од достапните податоци).

Табела 1. Фреквенција на несакани реакции идентификувани во плацебо-контролирани клинички студии и постмаркетиншко искуство

| Несакана реакција | Честота на несакана реакција по индикација | | | | Други |
|---|--|---|-------------------------|--|-----------|
| | Хипертензија | Хипертензивни пациенти со лево-вентрикуларна хипертрофија | Хронична срцева слабост | Хипертензија и тип 2 дијабетес со ренална болест | |
| <u>Нарушувања на крвта и на лимфниот систем</u> | | | | | |
| анемија | | | чести | | непознато |
| тромбоцитопенија | | | | | непознато |
| <u>Нарушувања на имунолошкиот систем</u> | | | | | |
| хиперсензитивни реакции, анафилактични реакции, ангиоедем* и васкулитис** | | | | | ретки |
| <u>Психијатриски нарушувања</u> | | | | | |
| депресија | | | | | непознато |
| <u>Нарушувања на нервниот систем</u> | | | | | |
| зашеметеност | чести | чести | чести | чести | |
| Сомнолентност, сонливост | помалку чести | | | | |
| главоболка | помалку чести | | помалку чести | | |



| | | | | | |
|--|------------------|-------|------------------|-------|----------|
| нарушувања на спиењето | помалку чести | | | | |
| парестезија | | | ретки | | |
| мигрена | | | | | непознто |
| дисгеузија | | | | | непознто |
| <u>Нарушувања на увото и на лабиринтот</u> | | | | | |
| вертиго | чести | чести | | | |
| тинитус | | | | | непознто |
| <u>Нарушувања на срцето</u> | | | | | |
| палпитации | помалку чести | | | | |
| ангина пекторис | помалку чести | | | | |
| синкопа | | | ретки | | |
| атријална фибрилација | | | ретки | | |
| цереброваскуларни инциденти | | | ретки | | |
| <u>Нарушувања на крвните садови</u> | | | | | |
| (ортостатска) хипотензија (вклучувајќи ортостатски ефекти пропорционални на дозата) | помалку чести | | чести | чести | |
| <u>Респираторни, градни и медијастинални нарушувања</u> | | | | | |
| диспнеја | | | помалку чести | | |
| кашлица | | | помалку чести | | непознто |
| <u>Нарушувања на гастроинтестиналниот систем</u> | | | | | |
| абдоминална болка | помалку чести | | | | |
| опстипација | помалку чести | | | | |
| дијареја | | | помалку чести | | непознто |
| наузеа | | | помалку чести | | |
| повраќање | | | помалку чести | | |



| | | | | | |
|--|---------------|-------|---------------|-------|----------|
| интенстинален ангиоедем | | | | | ретки |
| <u>Хепатобилијарни нарушувања</u> | | | | | |
| панкреатитис | | | | | непознто |
| хепатитис | | | | | ретки |
| нарушување на функцијата на црниот дроб | | | | | непознто |
| <u>Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво</u> | | | | | |
| уртикарија | | | помалку чести | | непознто |
| пруритус | | | помалку чести | | непознто |
| исип | помалку чести | | помалку чести | | непознто |
| фотосензитивност | | | | | непознто |
| <u>Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и на сврзните ткива</u> | | | | | |
| мијалгија | | | | | непознто |
| артралгија | | | | | непознто |
| рабдомиолиза | | | | | непознто |
| <u>Ренални и уринарни нарушувања</u> | | | | | |
| ренално оштетување | | | чести | | |
| ренална инсуфициенција | | | чести | | |
| <u>Нарушувања на репродуктивниот систем и на градите</u> | | | | | |
| еректилна дисфункција/импотенција | | | | | непознто |
| <u>Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација</u> | | | | | |
| астенија | помалку чести | чести | помалку чести | чести | |
| замор | помалку чести | чести | помалку чести | чести | |
| едем | помалку чести | | | | |
| малаксаност | | | | | непознто |
| <u>Испитувања</u> | | | | | |
| хиперкалемија | чести | | помалку чести | чести | |



| | | | | | |
|--|-------|--|-------|-------|-----------|
| покачување на аланин аминотрансфераза (ALT) § | ретки | | | | |
| покачување на уреата во крвта, покачување на серумскиот креатинин, покачување на серумскиот калиум | | | често | | |
| хипонатремија | | | | | непознато |
| хипогликемија | | | | чести | |

* Вклучувајќи оток на ларинксот, на глотисот, на лицето, усните, фаринксот и/или на јазикот (што доведува до опструкција на дишните патишта); некои од пациентите имаат анамнеза за појава на ангиоедем во минатото, при употреба на други лекови, вклучувајќи и АКЕ-инхибитори

**Вклучувајќи Хенок-Шенлајнова пурпура (Henoch-Schönlein purpura)

|| особено кај пациенти со хиповолемија, на пример пациенти со тешка срцева слабост или пациенти што примаат диуретици во високи дози

† Често кај пациентите што примаат 150 mg лосартан наместо 50 mg

‡ Во клиничка студија спроведена кај пациенти со тип 2 дијабетес мелитус со нефропатија, 9,9 % од пациентите што примале лосартан развиле хиперкалемија > 5,5 mmol/l, и 3,4 % од пациентите што примале плацебо

§ Обично реверзибилни по прекинување на терапијата

Следните дополнителни несакани реакции се појавувале почесто кај пациенти што примиле лосартан отколку кај пациенти што примале плацебо (фреквенциите не се познати): болки во грбот, инфекција на уринарниот тракт и симптоми слични на грип.

Ренални и уринарни нарушувања

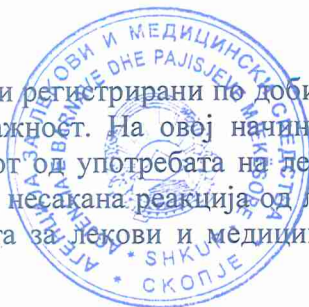
Како последица на инхибицијата на системот ренин-ангиотензин-алдостерон, детектирани се промени во реналната функција, вклучувајќи и ренална инсуфициенција кај пациенти кои се под ризик. Промените во реналната функција може да бидат реверзибилни по прекинување на терапијата (видете го делот 4.4).

Педијатриска популација

Несаканите дејства кај децата се слични со оние кај возрасните. Податоците за педијатриската популација се ограничени.

Пријавување несакани реакции

Пријавувањето на несаканите реакции регистрирани по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакана реакција од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и



Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9. Предозирање

Симптоми на интоксикација

Достапни се ограничен број податоци во врска со предозирање кај луѓето. Најверојатно, манифестација на предозирање би биле хипотензија и тахикардија. Брадикардија може да се случи од парасимпатична (вагална) стимулација.

Терапија при интоксикација

Ако се случи симптоматска хипотензија, треба да се примени супортивна терапија. Мерките зависат од времето на земањето на лекот и од видот и тежината на симптомите. Треба да се даде приоритет на стабилизацијата на кардиоваскуларниот систем. По перорална примена, индицирана е употреба на активен јаглен во соодветна доза. Потоа, потребно е внимателно следење на виталните параметри. Виталните параметри треба да се коригираат доколку тоа е неопходно. Лосартан и неговиот активен метаболит не се отстрануваат со хемодијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: лекови што дејствуваат на системот ренин-ангиотензин; антагонист на ангиотензин II рецепторите, чист.
Анатомско-терапевтско-хемика класификација: C09CA01

Механизам на дејство

Лосартанот е синтетски перорален антагонист на ангиотензин II рецепторите (тип AT₁). Ангиотензинот II, потентен вазоконстриктор, е примарен активен хормон од системот ренин-ангиотензин и значајна детерминанта на патофизиологијата на хипертензијата. Ангиотензинот II се врзува за AT₁-рецепторите кои се наоѓаат во многу ткива (на пр., васкуларните мазни мускули, адреналната жлезда, бубрезите и срцето) и покажува неколку значајни биолошки активности, вклучувајќи и вазоконстрикција и ослободување алдостерон. Ангиотензинот II, исто така, ја стимулира и пролиферацијата на мазните мускулни клетки.

Лосартанот селективно ги блокира AT₁-рецепторите. *Ин витро* и *ин vivo* лосартанот и неговиот фармаколошки активен карбоксилно-киселински метаболит E-3174 ги блокираат сите физиолошки релевантни дејства на ангиотензинот II, независно од изворот или од патот на неговата синтеза.

Лосартанот нема агонистички ефект ниту, пак, блокира други хормонски рецептори или јонски канали значајни за кардиоваскуларната регулација. Лосартанот не го инхибира ангиотензин-конвертирачкиот ензим (кининаза II), ензимот што го разградува брадикининот. Последователно на тоа, нема зголемување на несаканите дејства коишто се посредувани од брадикинин.



За време на примената на лосартан, отстранувањето на негативниот повратен одговор на ангиотензинот врз секрецијата на ренин доведува до зголемена плазматска активност на ренинот (ПАР). Зголемувањето на ПАР доведува до зголемување на ангиотензинот II во плазмата. И покрај овие зголемувања, антихипертензивната активност и супресијата на плазматската концентрација на алдостерон се одржуваат, укажувајќи на ефективната блокада на рецепторите на ангиотензин II. По прекинувањето на лосартанот, ПАР и вредностите на ангиотензин II опаѓаат на базичните вредности во рок од три дена.

Лосартанот и неговиот основен активен метаболит имаат многу поголем афинитет за AT₁-рецепторите отколку за AT₂-рецепторите. Активниот метаболит е 10 - 40 пати поактивен отколку лосартанот при исти количини.

Во студија специјално дизајнирана за да се процени зачестеноста на кашлица кај пациенти третирани со лосартан во споредба со пациенти третирани со ACE инхибитори, зачестеноста на кашлица пријавена од пациенти кои примале лосартан или хидрохлоротиазид била слична и значително помала од онаа кај пациенти третирани со ACE инхибитор. Дополнително, во севкупна анализа на 16 двојно-слепи клинички испитувања со вкупно 4.131 пациенти, зачестеноста на спонтано пријавена кашлица кај пациенти третирани со лосартан била слична (3.1%) со таа кај пациенти третирани со плацебо (2.6%) или хидрохлоротиазид (4.1%), додека зачестеноста кај ACE инхибитори изнесувала 8.8%.

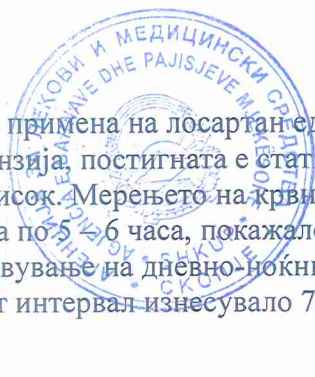
Кај хипертензивни пациенти со протеинуриј и кој немаат дијабетес, употребата на лосартан - калиум значително ја намалува протеинуријата, фракционата екскреција на албумин и IgG. Лосартан го одржува гломеруларниот филтрациски индекс и ја намалува филтрациската фракција. Генерално, лосартан предизвикува намалување на серумската мокрачна киселина (обично < 0.4 mg/dL), што се задржува и при хронична терапија.

Лосартан нема ефект врз автономните рефлексии и нема долготраен ефект на норадреналин во плазмата.

Кај пациенти со срцева слабост на лева комора, дозите од 25 mg и 50 mg лосартан предизвикуваат позитивни хемодинамички и неурохормонални ефекти, карактеризирани со зголемување на срцевиот индекс и намалувања на пулмоналниот капиларен притисок, системскиот васкуларен отпор, средниот системски артериски притисок и срцевиот ритам, како и намалување концентрацијата на алдостерон и норадреналин во циркулацијата. Појавата на хипотензија била зависна од дозата кај овие пациенти со срцева слабост.

Клиничка ефикасност и безбедност **Студии за хипертензија**

Во контролирани клинички студии, со примена на лосартан еднаш дневно кај пациенти со блага до умерена есенцијална хипертензија, постигната е статистички значајна редукција на систолниот и на дијастолниот притисок. Мерењето на крвниот притисок по 24 часа од земањето на дозата, во споредба со она по 5 и 6 часа, покажало редукција на крвниот притисок за период од 24 часа, со зачувување на дневно-ноќниот ритам. Намалувањето на крвниот притисок на крајот на дозниот интервал изнесувало 70 – 80 % од ефектот постигнат 5 – 6 часа по дозата.



Прекинувањето на лосартанот кај хипертензивните пациенти не довело до нагло покачување на крвниот притисок (rebound). И покрај значителното намалување на крвниот притисок, лосартанот немал клинички значаен ефект врз срцевата фреквенција. Лосартанот е еднакво ефективен и кај мажи и кај жени, како и кај помлади (под 65-годишна возраст) и кај постари хипертензивни пациенти.

Студија LIFE

Студијата LIFE (анг. *The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension*) е рандомизирана, тројно слепа, активно контролирана студија со 9.193 хипертензивни пациенти на возраст од 55 до 80 години со левовентрикуларна хипертрофија, документирана со ЕКГ. Пациентите биле рандомизирани да примаат 50 mg лосартан еднаш дневно или 50 mg ателолол еднаш дневно. Ако целниот притисок (< 140/90 mmHg) не бил достигнат, прво бил додаван хидрохлоротид (12,5 mg), а потоа по потреба била зголемувана дозата на лосартан или на ателолол на 100 mg еднаш дневно. Доколку било неопходно за да се достигне целниот притисок, биле додавани други антихипертензивни, со исклучок на АКЕ-инхибитори, антагонисти на ангиотензин II или бета-блокатори.

Следењето на пациентите траело просечно 4,8 години.

Првата крајна точка била сложена и вклучувала кардиоваскуларен морбидитет и морталитет, измерени според намалувањето на комбинираната инциденција на кардиоваскуларна смрт, мозочен удар и миокарден инфаркт.

Крвниот притисок бил значително намален до слични нивоа во двете групи. Лекувањето со лосартан довело до намалување на ризикот за 13,0 % ($p = 0,021$, 95 % интервал на доверба 0,77 – 0,98), споредено со ателолол за пациенти кои ја достигнале примарната составна крајна точка. Ова, главно, се припишува на намалувањето на инциденцијата на мозочниот удар. Лекувањето со лосартан довело до намалување на ризикот од мозочен удар за 25 %, во споредба со ателолол ($p = 0,001$ 95 % интервал на доверба 0,63 – 0,89). Стапките на смрт од кардиоваскуларни причини и од миокарден инфаркт не биле значително различни меѓу третираните групи.

Раса

Во студија LIFE пациентите од црната раса лекувани со лосартан имале поголем ризик од достигнување на примарната комбинирана крајна точка, односно кардиоваскуларен инцидент (на пр., инфаркт на миокардот, кардиоваскуларна смрт) и особено мозочен удар, отколку пациентите од црната раса кои биле лекувани со ателолол. Затоа, резултатите кои се опсервирани во студијата LIFE за лосартанот во споредба со ателололот, во однос на кардиоваскуларниот морбидитет/морталитет, не се однесуваат на пациентите од црната раса со хипертензија и со левовентрикуларна хипертрофија.

Студија RENAAL

Студијата RENAAL (анг. *The Reduction of Endpoints in NIDDM (non-insulin dependent diabetes mellitus) with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan*) е контролирана клиничка студија спроведена во целиот свет кај 1.513 пациенти со дијабетес мелитус тип 2 со протеинурија, со или без хипертензија. Со лосартан биле лекувани 751 пациент.

Целта на оваа студија била да го покаже нефропротективното дејство на лосартан калиум, покрај користа од снижувањето на крвниот притисок.



Пациентите со протеинурија и со серумски креатинин од 1,3 – 3,0 mg/dl биле рандомизирани да примаат 50 mg лосартан еднаш дневно, по потреба со приспособување на дозата, за да се постигне одговор во однос на крвниот притисок, или да примаат плацебо, покрај конвенционалната антихипертензивна терапија, исклучувајќи ја примената на АКЕ-инхибиторите и на антагонистите на ангиотензин II.

Испитувачите биле упатени да го титрираат лекот кој се испитувал до 100 mg дневно, како што било соодветно; 72 % од пациентите земале дневна доза од 100 mg поголемиот дел од времето. Други антихипертензивни лекови (диуретици, калциум антагонисти, алфа- и бета-блокатори, како и антихипертензивни лекови со централно дејство) биле дозволени како дополнителна терапија, во зависност од потребите во двете групи.

Пациентите биле следени во период до 4,6 години (во просек 3,4 години).

Првичната крајна точка на студијата била сложена крајна точка на удвојување на серумскиот креатинин при бубрежна инсуфициенција во краен стадиум (потреба за дијализа или за трансплантација) или смрт.

Резултатите покажале дека лекувањето со лосартан (327 настани), споредено со плацебо (359 настани), резултирало со намалување на ризикот за 16,1 % ($p = 0,022$) во бројот на пациенти кои ја достигнуваат првичната сложена крајна точка. Во однос на следните индивидуални и комбинирани компоненти на првичната крајна точка, резултатите покажале значително намалување на ризикот во групата лекувана со лосартан: 25,3 % намалување на ризикот за удвојување на серумскиот креатинин ($p = 0,006$); 28,6 % намалување на ризикот за краен стадиум на бубрежна инсуфициенција ($p = 0,002$); 19,9 % намалување на ризикот за краен стадиум на бубрежна инсуфициенција или смрт ($p = 0,009$); 21,0 % намалување на ризикот за удвојување на серумскиот креатинин или за краен стадиум на бубрежна инсуфициенција ($p = 0,01$).

Стапката на смртност поради различни причини не била значително различна меѓу двете лекувани групи. Во оваа студија лосартанот, генерално, бил добро толериран, што може да се види од зачестеноста на прекинување на терапијата поради несакани дејства, која била слична со онаа на плацебо-групата.

Студија HEAAL

Студијата HEAAL (анг. *The Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan*) се состои од контролирани клинички студии спроведени низ светот на 3.834 пациенти со срцева слабост (NYHA класа II – IV), на возраст од 18 до 98 години, кои биле нетолерантни на терапија со АКЕ-инхибитор. Пациентите биле рандомизирани да примаат лосартан 50 mg еднаш на ден или 150 mg лосартан, како конвенционалната терапија исклучувајќи ја примената на АКЕ-инхибитори.

Пациентите биле следени повеќе од 4 години (средна вредност 4,7 години). Примарната цел на оваа студија е композитна крајна точка на сите смртни случаи или хоспитализација за срцева слабост.

Резултатите покажале дека третманот со 150 mg лосартан (828 настани), во споредба со 50 mg лосартан (889 настани) резултирал со намалување на ризикот од 10,1 % ($p = 0,027$, 95 % интервал на доверба 0,82 – 0,99) на бројот на пациенти кои ја постигнале примарната композитна крајна точка. Ова, главно, се должи на намалување на инциденцијата на хоспитализација за срцева слабост. Третман со 150 mg лосартан го намалува ризикот од хоспитализација за срцева слабост за 13,5 % во однос на 50 mg лосартан ($p = 0,025$, 95 %

интервал на доверба 0,76 – 0,98). Стапката на смртност од која било причина не е значително различна помеѓу третираните групи. Ренално оштетување, хипотензија и хиперкалемија биле почести во групата што примала 150 mg во споредба со групата што примала 50 mg, но овие несакани дејства не довеле до значително повеќе прекинувања на терапијата во групата која примала 150 mg.

Студии ELITE I и ELITE II

Во студијата ELITE спроведена во текот на 48 седмици кај 722 пациенти со срцева слабост (NYHA Class II – IV) не била забележана разлика помеѓу пациентите лекувани со лосартан и оние лекувани со каптоприл, во однос на првичната крајна точка за долгорочна промена на реналната функција. Опсервацијата од студијата ELITE I, дека, во споредба со каптоприл, лосартанот го намалува ризикот од морталитет, не била потврдена со последователната ELITE II студија (описана подолу).

Во ELITE II студијата лосартан во доза 50 mg еднаш дневно (почетна доза 12,5 mg, зголемена до 25 mg, потоа 50 mg еднаш дневно) бил спореден со каптоприл во доза од 50 mg трипати дневно (почетна доза 12,5 mg, зголемена до 25 mg и потоа до 50 mg трипати дневно). Првичната крајна точка на оваа проспективна студија била смртноста предизвикана од различни причини.

Во оваа студија, 3.152 пациенти со срцева слабост (NYHA Class II – IV) биле следени во текот на речиси две години (средно 1,5 години) со цел да се утврди дали лосартанот е супериорен во однос на каптоприлот за намалување на смртноста од различни причини. Првичната крајна точка не покажала статистички значајна разлика помеѓу лосартанот и каптоприлот во намалување на смртноста од различни причини.

Во двете компаративно-контролирани клинички студии (не со плацебо), толеранцијата на лосартан била супериорна во однос на онаа на каптоприлот, измерено врз основа на значително помалата стапка на прекинување на терапијата поради несакани дејства и значително помалата зачестеност на кашлицата.

Во ELITE II студијата била забележана поголема смртност во мала подгрупа пациенти (22 % од сите пациенти со срцева слабост) кои примале бета-блокатори.

Двојна блокада на системот ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС)

Две големи рандомизирани, контролирани студии (ONTARGET (анг. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) и VA NEPHRON-D (анг. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ја испитувале примената на комбинацијата АКЕ-инхибитор со блокатор на ангиотензин II рецепторите.

ONTARGET е испитување спроведено кај пациенти со кардиоваскуларна или со цереброваскуларна болест во анамнеза, или со дијабетес тип 2 придружен со докажани оштетувања на целни органи. VA NEPHRON-D било испитување кај пациенти со дијабетес тип 2 и дијабетичка нефропатија.

Овие испитувања не покажале никаков значајно поволен ефект на бубрежниот и/или на кардиоваскуларниот исход и на смртноста, а бил забележан зголемен ризик од хиперкалемија, акутна повреда на бубрезите и/или хипотензија во споредба со монотерапија. Поради нивните слични фармакодинамички својства, тие резултати се релевантни и за другите АКЕ-инхибитори и блокатори на рецепторите на ангиотензин II.

АКЕ-инхибиторите и блокаторите на рецепторите на ангиотензин II поради тоа не смее да се применуваат истовремено кај пациентите со дијабетична нефропатија.

ALTITUDE (анг. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) било испитување осмислено за тестирање на ползата од додавања алискирен на стандардната терапија со АКЕ-инхибитор или блокатор на рецепторите на ангиотензин II кај пациентите со дијабетес тип 2 и со хронична болест на бубрезите, со кардиоваскуларна болест или со двете. Испитувањето било предвреме прекинато поради зголемен ризик од штетни исходи. Кардиоваскуларна смрт и мозочен удар (и двата) нумерички биле почести во групата која примала алискирен отколку во онаа која примала плацебо, а несаканите настани и сериозните несакани настани од интерес (хиперкалемија, хипотензија и бубрежна дисфункција) биле почесто забележани во групата која примала алискирен отколку во онаа која примала плацебо.

Педијатриска популација

Педијатриска хипертензија

Антихипертензивниот ефект на лосартанот бил утврден во клиничка студија со 177 хипертензивни педијатриски пациенти на возраст од 6 до 16 години, со телесна тежина > 20 kg и стапка на гломеруларна филтрација > 30 ml/min/1,73 m². Пациентите со телесна тежина > 20 kg до < 50 kg примале 2,5 mg, 25 или 50 mg лосартан дневно, а пациентите со телесна тежина > 50 kg примале 5 mg, 50 mg или 100 mg лосартан дневно. На крајот од тринеделниот период, примената на лосартан еднаш дневно довела до намалување на најниските вредности на крвниот притисок на начин зависен од дозата.

Општо, имало одговор зависен од дозата. Зависноста на одговорот од дозата била многу очигледна во групата која примала мала доза во споредба со групата која примала средна доза (период I: -6,2 mmHg наспроти -11,65 mmHg), но зависноста била намалена при споредување на групата која примала средна доза со групата која примала висока доза (период I: -11,65 mmHg наспроти -12,21 mmHg). Најниските дози што биле проучувани, 2,5 mg и 5 mg, кои одговараат на просечна дневна доза од 0,07 mg/kg, не покажале конзистентна антихипертензивна ефикасност.

Овие резултати биле потврдени за време на вториот период од студијата, кога пациентите биле рандомизирано распределени да продолжат да земаат лосартан или плацебо, по тринеделниот третман. Разликата во зголемувањето на крвниот притисок, во споредба со групата што примала плацебо, била најголема во групата која примала средна доза (6,70 mmHg средна доза наспроти 5,38 mmHg висока доза). Зголемувањето на најнисиот дијастолен притисок во секоја група било еднакво кај пациентите што примале плацебо и кај оние што продолжиле да земаат лосартан во најниска доза, повторно сугерирајќи дека најниските дози во секоја група немале значителен антихипертензивен ефект.

Долгорочните ефекти на лосартанот врз растот, нубертетот и врз општиот развој не биле проучувани. Долгорочната ефикасност на антихипертензивната терапија со лосартан во детството, за намалување на кардиоваскуларниот морбидитет и морталитет, исто така, не била утврдена.

Ефектот на лосартан на протеинурија е оценет во 12-седмична плацебо контролирана и со лек контролирана (амлодипин) клиничка студија, спроведена кај хипертензивни (n = 60) и

нормотензивни ($n = 246$) деца со протеинурија. Протеинуријата е дефинирана како однос на протеините во урината/креатининот $\geq 0,3$. Хипертензивни пациенти (на возраст од 6 до 18 години) биле рандомизирани да примат или лосартан ($n = 30$) или амлодипин ($n = 30$). Нормотензивни пациенти (на возраст од 1 до 18 години) биле рандомизирани да примат или лосартан ($n = 122$) или плацебо ($n = 124$). Лосартан бил употребуван во дози од 0,7 mg/kg до 1,4 mg/kg (до максимални дози од 100 mg на ден). Амлодипин бил применет во дози од 0,05 mg/kg до 0,2 mg/kg (до максимална доза од 5 mg на ден).

Севкупно, по 12-неделно лекување, пациентите што примале лосартан покажале статистички значајно намалување од почетната протеинурија од 36 % во однос на 1 % зголемување кај плацебо/амлодипин групата ($p \leq 0,001$). Хипертензивни пациенти што примале лосартан покажале намалување од почетните вредности на протеинурија од -41,5 % (95 % CI -29,9; -51,1) во однос на +2,4 % (95 % CI -22,2; 14,1) во групата пациенти што примале амлодипин. Падот на систолниот крвен притисок и на дијастолниот крвен притисок бил поголем во групата (лосартан -5,5/-3,8 mm Hg) во однос на групата со амлодипин (-0,1/0,8 mm Hg). Кај нормотензивни деца мало намалување на крвниот притисок е забележано во групата која примала лосартан (-3,7/-3,4 mm Hg) во споредба со плацебо. Не постои значајна корелација меѓу падот на протеинуријата и крвниот притисок, меѓутоа можно е падот на крвниот притисок да е делумно одговорен за падот на протеинуријата во групата што се лекувала со лосартан.

Долготрајниот ефект на лосартан кај деца со протеинурија е испитуван во траење до три години во отворено испитување како продолжена фаза на испитувањето за безбедноста во истата студија, во која биле поканети да учествуваат сите пациенти што го довршиле 12-неделното лекување. Вкупно 268 пациенти се вклучени во отворената продолжена фаза, па биле одново рандомизирани да примаат лосартан ($n = 134$) или еналаприл ($n = 134$), а 109 пациенти имале ≥ 3 години дополнително следење (претходно утврдена како точка за прекин од ≥ 100 пациенти што го завршиле дополнителниот тригодишен период на следење). По процена на испитувачот, дозата за лосартан се движела од 0,30 mg/kg/ден до 4,42 mg/kg/ден, а дозата за еналаприл од 0,02 mg/kg/ден до 1,13 mg/kg/ден. Максимална дневна доза од 50 mg за лица со телесна тежина помала од 50 kg и 100 mg за лица со телесна тежина поголема од 50 kg не е надмината за повеќето пациенти во текот на продолжената фаза на испитувањето.

Збирно, резултатите покажуваат дека во продолжената фаза од студијата за испитување на безбедноста, лосартан добро се поднесува и дека довел до трајно намалување на протеинуријата без значајни промени во гломеруларната филтрација (ГФР) во повеќе од три години. За нормотензивни пациенти ($n = 205$), еналаприл имал бројно поголемо влијание во однос на лосартан на протеинуријата (-33,0 % [95 % CI -47,2; -15] спрема -16,6 % [95 % CI -34,9; 6,8]) и на ГФР (9,4 [95 % CI 0,4; 18,4] спрема -4,0 [95 % CI -13,1; 5,0] ml/min/1,73m²). За хипертензивни пациенти ($n = 49$), лосартан имал бројно поголемо влијание во однос на еналаприл на протеинурија (-44,5 % [95 % CI -64,8; -24,2] спрема -39,5 % [95 % CI -62,5; -2,2]) и на ГФР (18,9 [95 % CI 5,2; 32,5] спрема -13,4 [95 % CI -27,3; 0,6]) ml/min/1,73m².

Отворено клиничко испитување за распон на дозата е спроведено за проучување на безбедноста и ефикасноста на лосартан кај педијатриските пациенти со хипертензија на возраст од 6 месеци до 6 години. Вкупно 101 пациент се рандомизирани во една од три различни почетни дози во отвореното испитување 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 тој број, 27 биле бебиња што се дефинирани како деца на возраст од 6 месеци до 23 месеци. Дозите на лековите во студијата се титрирани на следното ниво по 3, 6 и 9 седмици за пациентите што не ја постигнале целта на крвниот притисок и што сè уште не биле на максимална доза лосартан (1,4 mg/kg/ден, а да не надмине 100 mg/ден).

Од 99-те пациенти третирани во студијата, 90 (90,9 %) пациенти продолжиле во продолжената студија со посети за следење на секои 3 месеци. Средно траење на терапијата било 264 дена.

Збирно, средно намалување на крвниот притисок од почетниот било слично во сите групи од третманот (промени од почетокот до 3-та седмица во систолниот крвен притисок биле -7,3, -7,6, односно -6,7 mm Hg за групата со ниска, средна, односно висока доза; намалувањето на дијастолниот крвен притисок од почетниот до 3-та седмица било -8,2, -5,1, односно -6,7 mm Hg во групата за ниска, средна, односно висока доза); меѓутоа, немало статистички значајно дозно зависен одговор за систолен и за дијастолен крвен притисок.

Лосартан во високи дози, како 1,4 mg/kg, главно, добро се поднесува кај хипертензивни деца на возраст од 6 месеци до 6 години по 12- неделна терапија. Свкупниот безбедносен профил помеѓу третираниите групи бил компарабилен.

5.2. Фармакокинетски својства

Апсорпција

По орално внесување лосартанот добро се ресорбира и значително подлежи на метаболизмот на првото минување, создавајќи активен карбоксилно-киселински метаболит и други неактивни метаболити. Системската биорасположливост на лосартан е приближно 33 %. Средните пик-концентрации на лосартан и на неговиот активен метаболит се достигнуваат за 1 час, односно за 3 – 4 часа.

Дистрибуција

И лосартанот и неговиот метаболит се врзуваат за плазматските протеини $\geq 99 \%$, примарно за албуминот. Волуменот на дистрибуција на лосартанот е 34 литри.

Биотрансформација

Околу 14 % од интравенски и перорално внесената доза лосартан се претвора во активен метаболит. По перорална и по интравенска примена на ^{14}C -обележан лосартан калиум, циркулирачката плазматска радиоактивност примарно се должи на лосартанот и на неговиот активен метаболит. Минимална конверзија на лосартан во активен метаболит била забележана кај околу 1 % од испитуваните лица. Освен активниот метаболит, се создаваат и неактивни метаболити.

Елиминација

Плазматскиот клиренс на лосартан и на неговиот активен метаболит е околу 600 ml/min и 50 ml/min, соодветно. Реналниот клиренс на лосартанот и на неговиот активен метаболит е околу 74 ml/min и 26 ml/min, соодветно. При перорална примена на лосартанот, околу 4 % од дозата се екскретира непроменета во урината и околу 6 % од дозата се екскретира во

урината како активен метаболит. Фармакокинетиката на лосартанот и на неговиот активен метаболит е линеарна при перорални дози лосартан калиум до 200 mg.

По перорална примена, плазматската концентрација на лосартанот и на неговиот активен метаболит се намалува полиекспоненцијално, со краен полуживот од 2 часа и 6 – 9 часа, соодветно. По дозирање со 100 mg еднаш дневно, ниту лосартанот ниту неговиот активен метаболит не се акумулираат значително во плазмата.

За елиминација на лосартанот и на неговите метаболити придонесуваат како билијарната така и уринарната екскреција. По перорална/интравенска примена на ¹⁴C-обележан лосартан кај човек, околу 35/43 % од радиоактивноста се открива во урината и 58/50 % во фецесот.

Карактеристики кај различни пациенти

Кај постари хипертензивни пациенти плазматските концентрации на лосартанот и на неговиот активен метаболит во основа не се разликуваат од оние кај младите хипертензивни пациенти.

Плазматските концентрации на лосартанот биле до двапати повисоки кај жените со хипертензија отколку кај мажите со хипертензија, но концентрациите на активниот метаболит не се разликувале помеѓу мажите и жените.

По перорално внесување кај пациентите со блага до умерена алкохолна цироза на хепарот, плазматските концентрации на лосартанот и на неговиот активен метаболит биле 5 пати, односно 1,7 пати поголеми од оние кај млади машки доброволци (видете ги деловите 4.2 и 4.4).

Плазматските концентрации на лосартан не се променети кај пациентите со креатинин клиренс над 10 ml/min. Во споредба со пациентите со нормална ренална функција, површината под кривата (AUC) на лосартанот е околу 2 пати поголема кај пациентите што се на хемодијализа.

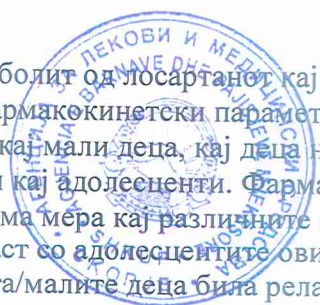
Плазматските концентрации на активниот метаболит не се променети кај пациентите со ренални нарушувања или кај пациентите на хемодијализа.

Ниту лосартанот ниту активниот метаболит не можат да се отстранат со хемодијализа.

Фармакокинетика кај педијатриски пациенти

Фармакокинетиката на лосартанот била испитувана кај 50 педијатриски пациенти со хипертензија на возраст > 1 месец до < 16 години, по примена на 0,54 – 0,77 mg/kg лосартан (средни дози) еднаш дневно.

Резултатите покажале дека се создава активен метаболит од лосартанот кај сите возрастни групи. Резултатите покажале приближно слични фармакокинетски параметри на лосартанот, по перорална примена, кај доенчиња и кај мали деца, кај деца на предучилишна возраст, деца на училишна возраст и кај адолесценти. Фармакокинетичките параметри за метаболитот се разликуваат во поголема мера кај различните возрастни групи. При споредување на децата на предучилишна возраст со адолесцентите овие разлики биле статистички значајни. Експозицијата кај доенчињата/малите деца била релативно висока.



5.3. Претклинички податоци за bezbednost

Претклиничките податоци не укажуваат на специфични штетности кај луѓе, базирано на конвенционални студии за општа фармакологија, генотоксичност и за карциноген потенцијал.

Во студиите за хронична токсичност примената на лосартан довела до намалување на вредностите на црвените крвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), покачување на N-уреа во серумот и, во одделни случаи, покачување на серумскиот креатинин, намалување на тежината на срцето (без соодветни хистолошки промени) и до гастроинтестинални промени (лезии на мукозните мембрани, улцери, ерозии, хеморагии). Како и другите супстанции што директно дејствуваат на системот ренин-ангиотензин, забележано е дека лосартанот предизвикува несакани дејства во доцниот фетален развој, што доведува до фетална смрт и до малформации.

6. ФАРМАЦЕВСТКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Листа на помошни супстанции

Таблетно јадро

Магнезиум стеарат

Микрокристална целулоза

Прежелатинизиран скроб

Натриум скробен гликолат (тип А)

Лактоза монохидрат

Филм-обвивка

Хидроксипропил целулоза

Титан диоксид (E171)

Железо оксид, жолт (E172) (во Лосартан Алкалоид 100 mg филм-обложени таблети)

6.2. Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3. Рок на употреба

Три (3) години.



6.4. Посебни мерки на претпазливост при чување

Лекот треба да се чува надвор од дофат на деца!

Лекот не бара посебни услови за чување.

6.5. Природа и содржина на пакувањето

Лосартан Алкалоид 50 mg филм-обложени таблети

Таблетите се спакувани во А1/РVС блистер. Секој блистер содржи 10 таблети. Кутијата содржи 30 таблети (3 блистера) и упатство за корисникот.

Лосартан Алкалоид 100 mg филм-обложени таблети

Таблетите се спакувани во А1/РVС блистер. Секој блистер содржи 15 таблети. Кутијата содржи 30 таблети (2 блистера) и упатство за корисникот.

6.6. Посебни мерки на претпазливост при отстранување и друго ракување

Нема посебни барања.

Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со локалните барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје

бул. Александар Македонски бр. 12

1 000 Скопје, Република Северна Македонија

тел. +389 2 310 40 00

факс: +389 2 310 40 21

www.alkaloid.com.mk

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Лосартан Алкалоид 50 mg филм-обложени таблети: 11-4053/4

Лосартан Алкалоид 100 mg филм-обложени таблети: 11-4054/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРОЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

02.11.2015 година

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Мај 2025 година



