

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Lorista – Лориста 25 mg филм-обложени таблети

Lorista – Лориста 50 mg филм-обложени таблети

Lorista – Лориста 100 mg филм-обложени таблети

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 25 mg, 50 mg или 100 mg лосартан калиум.

Експципиенс:

	филм-обложени таблети 25 mg	филм-обложени таблети 50 mg	филм-обложени таблети 100 mg
лактоза (во една таблета)	27,3 mg	54,7 mg	109,3 mg

За целосна листа на експципиенси, погледнете во точка 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложени таблети.

Лориста филм-обложените таблети од 25 mg се: овални, малку биконвексни таблети со жолта боја и со разделна линија од едната страна. Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

Лориста филм-обложените таблети од 50 mg се: тркалезни, малку биконвексни таблети со бела боја, со закосени рабови и со разделна линија од едната страна. Разделната линија не е наменета за да се олесни кршењето на таблетата за олеснување на голтањето или за да се подели на две еднакви половини.

Лориста филм-обложените таблети од 100 mg се: овални, малку биконвексни таблети со бела боја.

### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

- Терапија на есенцијална хипертензија кај возрасни и кај деца и адолесценти на возраст од 6 до 18 години.
- Терапија на бубрежна болест кај возрасни пациенти со хипертензија и тип 2 дијабетес мелитус, со протеинурија  $\geq 0,5$  g/ден како дел од антихипертензивниот третман (погледнете во точка 4.3, 4.4, 4.5, и 5.1).
- Терапија на хронична срцева слабост кај возрасни пациенти кога лекувањето со АКЕ инхибитори не се смета за соодветно поради некомпатибилност, особено поради кашлица, или при контраиндикација. Пациентите со срцева слабост кои што биле стабилизирани со некој АКЕ инхибитор не треба да се префрлаат на терапија со лосартан. Пациентите треба да имаат лево вентрикуларна фракција на испумпување  $\leq 40\%$  и треба да се клинички стабилизирани и да имаат воспоставен режим на терапија на хроничната срцева слабост.
- Намалување на ризикот од појава на мозочен удар кај возрасни хипертензивни пациенти со лево вентрикуларна хипертрофија докажана со ЕКГ (погледнете во точка 5.1 Студија LIFE, Паса).



## 4.2 Дозирање и начин на употреба

### Дозирање

#### Хипертензија

Вообичаената почетна доза и доза на одржување е 50 mg еднаш дневно за поголемиот дел од пациентите. Максимално антихипертензивно дејство се постигнува во рок од 3 до 6 недели по почетокот на терапијата. Кај некои пациенти може да биде корисно зголемување на дозата до 100 mg еднаш дневно (наутро).

Лекот Лориста може да се администрира заедно со други антихипертензивни лекови, особено со диуретици (на пример, хидрохлортиазид) (погледнете во точките 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1)

#### Хипертензивни пациенти со дијабетес тип II со протеинурија $\geq 0.5$ g/ден

Вообичаената почетна доза е 50 mg еднаш дневно. Дозата може да се зголеми до 100 mg еднаш дневно врз основа на одговорот на крвниот притисок еден месец по започнувањето на терапијата и во подоцнежниот период. Лекот Лориста може да се администрира заедно со други лекови за намалување на крвниот притисок (на пример, диуретици, блокатори на калциумовите канали, алфа или бета блокатори и лекови со дејство на централниот нервен систем) (погледнете во точка 4.3, 4.4, 4.5, и 5.1), како и со инсулин и други често употребувани хипогликемици (на пример сулфониуреа, глитазони и инхибитори на глукозидаза).

#### Срцева слабост

Вообичаена почетна доза на лекот Лориста кај пациенти со срцева слабост е 12,5 mg еднаш дневно. Дозата треба да се титрира на неделни интервали (12,5 mg дневно, 25 mg дневно, 50 mg дневно, 100 mg дневно, до максимална доза од 150 mg еднаш дневно), во зависност од толеранцијата на пациентот.

#### Намалување на ризикот од појава на мозочен удар кај хипертензивни пациенти со лево вентрикуларна хипертрофија докажана со ЕКГ

Вообичаената почетна доза на лекот Лориста е 50 mg еднаш дневно. Потребно е да се додаде ниска доза на хидрохлортиазид и/или дозата на лекот Лориста да се зголеми до 100 mg еднаш дневно во зависност од одговорот на крвниот притисок.

#### Посебни популации

##### Употреба кај пациенти со намален интраваскуларен волумен

Кај пациентите со намален интраваскуларен волумен (на пример оние кои се третирани со високи дози на диуретици), треба да се употреби почетна доза 25 mg еднаш дневно (погледнете во точка 4.4).

##### Употреба кај пациенти со ренални нарушувања и пациенти на хемодијализа

Не е потребно прилагодување на почетните дози кај пациентите со ренални нарушувања и пациентите на хемодијализа.

##### Употреба кај пациенти со хепатални нарушувања

Кај пациентите со историја на некое хепатално нарушување се препорачува пониска доза. Не постои терапевтско искуство кај пациентите со тешки хепатални нарушувања. Поради тоа, лосартан е контраиндициран кај пациенти со тешки хепатални нарушувања (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

##### Педијатриска популација

##### Пациенти на возраст од 6 месеци до 6 години

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста на лекот кај деца на возраст од 6 месеци до 6 години. Податоците кои се достапни во моментот се опишани во точките 5.1 и 5.2, но не може да се



даде препорака за дозирање.

#### Пациенти на возраст од 6 до 18 години

Кај пациентите кои можат да голтаат таблети, се препорачува доза од 25 mg еднаш дневно, кај пациентите кои тежат повеќе од 20 kg но помалку од 50 kg. Во исклучителни случаи, дозата може да се зголеми до максимална доза од 50 mg еднаш дневно. Дозата треба да се прилагоди во зависност од одговорот на крвниот притисок.

Кај пациентите кои тежат повеќе од 50 kg, вообичаената доза е 50 mg еднаш дневно. Во исклучителни случаи, дозата може да се прилагоди до максимална доза од 100 mg еднаш дневно. Кај педијатриските пациенти не се испитувани дози повисоки од 1,4 mg/kg (или повеќе од 100 mg) дневно.

Не се препорачува употреба на лосартан кај деца до 6 години, затоа што постојат само ограничени податоци кај овие групи на пациенти.

Лекот не се препорачува кај деца со стапка на гломеруларна филтрација  $< 30 \text{ ml/min} / 1,73 \text{ m}^2$ , затоа што не постојат достапни податоци (погледнете исто така во точка 4.4).

Употребата на лосартан исто така не се препорачува кај деца со хепатални нарушувања (погледнете исто така во точка 4.4).

#### Употреба кај постари пациенти

Иако кај пациентите постари од 75 години потребно е да се земе во предвид започнување на терапијата со 25 mg, вообичаено не е потребно прилагодување на дозата кај постарите пациенти.

#### Начин на употреба

Таблетите лосартан треба да се голтнат со чаша вода  
Лориста таблетите може да се администрират со или без храна.

### **4.3 Контраиндикации**

Хиперсензитивност на лосартан или на некој од ексципиенсите (погледнете во точките 4.4 и 6.1).

Втор и трет триместар од бременоста (погледнете во точките 4.4 и 4.6).

Тешко хепатално нарушување.

Истовремената употреба на лекот Лориста со лекови кои содржат алискирен е контраиндицирана кај пациенти со дијабетес мелитус или ренално нарушување ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$ ) (погледнете во точките 4.5 и 5.1).

### **4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања**

#### Хиперсензитивност

*Ангиоедем.* Пациентите со историја на ангиоедем (отоци на лицето, усните, грлото и/или јазикот) треба да бидат внимателно следени (погледнете во точка 4.8).

#### Хипотензија и дисбаланс на односот електролити/течност

Кај пациентите со намален волумен и/или ниво на натриум како резултат на терапија со високи дози на диуретици, рестрикција на сол во исхраната, дијареја или повраќање, може да дојде до појава на симптоматска хипотензија, особено по првата доза и по зголемувањето на дозата. Овие состојби треба да се коригираат пред администрација на лекот Лориста или пак треба да се искористи пониска почетна доза (погледнете во точка 4.2). Ова се однесува и на децата на возраст од 6 до 18 години.



### Електролитни дисбаланси

Електролитните дисбаланси често се појавуваат кај пациенти со ренални нарушувања, со или без дијабетес и тие треба да се земат во предвид. Во една клиничка студија спроведена кај пациенти со дијабетес тип 2 со нефропатија, инциденцата на хиперкалемија била повисока кај групата третирана со лекот Лориста во споредба со плацебо групата (погледнете во точка 4.8) Поради тоа, концентрациите на калиум во плазмата како и вредностите на креатинин клиренсот треба внимателно да се следат, и особено внимателно треба да бидат следени пациентите со срцева слабост и креатинин клиренс кој се движи помеѓу 30 и 50 ml/min.

Не се препорачува истовремена употреба на диуретици кои штедат калиум, калиум суплементи, супститути на соли кои содржат калиум или други лекови кои може да го зголемат нивото на калиум во серумот (на пример лекови кои содржат триметоприм) со лосартан (погледнете во точка 4.5).

### Хепатални нарушувања

Врз основа на фармакокинетските податоци кои покажуваат значително зголемени концентрации на лосартан во плазмата кај пациенти со цироза, потребна е пониска доза кај пациентите со историја на хепатални нарушувања. Не постои терапевтско искуство со лосартан кај пациенти со тешки хепатални нарушувања. Поради тоа, лосартан не смее да се администрира кај пациенти со тешки хепатални нарушувања (погледнете во точките 4.2, 4.3 и 5.2).

Исто така, не се препорачува употреба на лосартан кај деца со хепатални нарушувања (погледнете во точка 4.2).

### Ренални нарушувања

Како последица на инхибирањето на ренин-ангиотензин системот, биле пријавени промени во функцијата на бубрезите, вклучувајќи и појава на бубрежна слабост (особено кај пациентите чија бубрежна функција е зависна од ренин-ангиотензин-алдостерон системот, како што се оние кои имаат тешка кардијална инсуфициенција или претходно постоечка ренална дисфункција). Како и со другите лекови кои влијаат на ренин-ангиотензин-алдостерон-системот, исто така биле пријавени и зголемени нивоа на уреата во крвта и на серумскиот креатинин, кај пациентите со билатерална ренална артериска стеноза или со стеноза на артеријата која води до едниот бубрег. Овие промени на реналната функција може да бидат реверзибилни по прекин на терапијата. Потребна е претпазливост при употреба на лосартан кај пациентите со билатерална ренална артериска стеноза или со стеноза на артеријата која води до едниот бубрег.

### *Употреба кај педијатриски пациенти со нарушена ренална функција*

Не се препорачува употреба на лосартан кај деца со стапка на гломеруларна филтрација <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, затоа што не постојат достапни податоци (погледнете во точка 4.2).

Потребно е редовно следење на бубрежната функција за време на терапијата со лосартан затоа што може да дојде до влошување на состојбата. Ова особено се однесува на ситуации кога лосартан се дава во присуство на некои други состојби (треска, дехидратација) кои можат да ја нарушат бубрежната функција.

Утврдено е дека истовремената употреба на лосартан и АКЕ инхибитори ја нарушува бубрежната функција. Поради тоа, не се препорачува нивна истовремена употреба (погледнете во точка 4.5).

### Ренална трансплантација

Не постои искуство кај пациенти со ренална трансплантација на бубрег.

### Примарен хипералдостеронизам

Пациентите со примарен алдостеронизам обично не одговараат на терапија со антихипертензивни лекови кои дејствуваат по пат на инхибиција на ренин-ангиотензин системот. Поради тоа, не се препорачува употреба на таблетите лосартан.





### Коронарна срцева болест и цереброваскуларна болест

Како и со другите антихипертензивни лекови, прекумерното намалување на крвниот притисок кај пациентите со исхемични кардиоваскуларни и цереброваскуларни заболувања може да доведе до појава на миокардијален инфаркт или мозочен удар.

### Срцева слабост

Кај пациентите со срцева слабост, со или без ренално нарушување, како и при употреба на другите лекови кои дејствуваат на ренин-ангиотензин системот, постои ризик од појава на тешка артериска хипотензија и (во повеќето случаи акутно) ренално нарушување.

Не постои доволно терапевтско искуство за употребата на лосартан кај пациенти со срцева слабост и истовремено тешко ренално нарушување, кај пациенти со тешка срцева слабост (NYHA класа IV), како и кај пациенти со срцева слабост и симптоматски срцеви аритмии кои се опасни по животот. Поради тоа, потребна е претпазливост при употребата на лосартан кај овие групи на пациенти. Комбинацијата на лосартан со некој бета блокатор треба да се употребува со претпазливост (погледнете во точка 5.1.)

### Стеноза на аортна и митрална валвула, опструктивна хипертрофична кардиомиопатија

Како што е случајот и со другите вазодилатори, потребна е посебна претпазливост кај пациенти со аортна или митрална стеноза, или со опструктивна хипертрофична кардиомиопатија.

### Бременост

Не се препорачува употреба на ангиотензин 2 рецепторни блокатори за време на бременост. Освен ако не се смета дека е неопходно да се продолжи со терапија со ангиотензин 2 рецепторни блокатори, терапијата на пациентите кои планираат бременост треба да се промени со алтернативни антихипертензивни лекови кои имаат потврден безбедносен профил за употреба за време на бременоста. Кога ќе се дијагностицира бременост, терапијата со лосартан треба веднаш да се прекине; и доколку е соодветно, треба да се започне со друга алтернативна терапија (погледнете во точките 4.3 и 4.6).

### Други предупредувања и мерки на претпазливост

Како што е забележано за инхибиторите на ангиотензин-конвертирачкиот ензим, лосартан и другите ангиотензин антагонисти се помалку ефикасни во намалувањето на крвниот притисок кај луѓето од црната раса во споредба со оние кои не и припаѓаат на црната раса, најверојатно поради почестата појава на состојби со ниски нивоа на ренин кај црната популација со хипертензија.

### Двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS)

Постојат докази дека истовремената употреба на АКЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен го зголемува ризикот од појава на хипотензија, хиперкалемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи акутна бубрежна слабост). Затоа двојната блокада на RAAS преку комбинирана употреба на АКЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен не се препорачува (погледнете во точките 4.5 и 5.1).

Доколку се смета дека терапијата со двојна блокада е апсолутно неопходна, таа треба да се спроведе само под надзор на специјалист и да биде предмет на често и внимателно следење на бубрежната функција, електролитите и крвниот притисок.

АКЕ-инхибиторите и ангиотензин II рецепторните блокатори не треба да се употребуваат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија.

### Посебни предупредувања за некои од помошните супстанции

Лекот Лориста содржи лактоза. Пациентите кои имаат ретка наследна нетолеранција на галактоза, недостиг на Ларр лактаза, или нарушена апсорпција на глукоза-галактоза не треба да го земаат овој лек.

## **4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции**



Другите антихипертензивни може да го зголемат хипотензивното дејство на лосартан. Истовремената употреба со други лекови кои што како несакано дејство можат да го намалат крвниот притисок (како што се трициклични антидепресиви, антипсихотици, баклофен или амифостин) може да го зголеми ризикот од појава на хипотензија.

Лосартан претежно се метаболизира преку цитохром P450 (CYP) 2C9 до активен метаболит на карбоксилна киселина. Во едно клиничко испитување било утврдено дека флуконазол (инхибитор на CYP2C9) ја намалува изложеноста на активниот метаболит за приближно 50%. Било утврдено дека истовремената употреба на лосартан со рифампицин (индуктор на метаболни ензими) довело до намалување од 40% на концентрацијата на активниот метаболит во плазмата. Не е позната клиничката значајност на ова дејство. Не била пронајдена разлика во изложеноста при истовремена терапија со флувастатин (слаб инхибитор на CYP2C9).

Како што е случај и со другите лекови кои се блокатори на ангиотензин II или на неговите дејства, истовремената употреба на други лекови кои штедат калиум (на пример, диуретици кои штедат калиум: амилорид, триамтерен, спиронолактон) или може да ги покачат нивоата на калиум (на пример, хепарин, лекови кои содржат триметоприм), калиум суплументи или супститути на соли кои содржат калиум, може да доведе до зголемување на нивото на калиум во серумот. Поради тоа, не се препорачува нивна истовремена администрација.

При истовремена администрација на литиум со АКЕ инхибитори било пријавено реверзибилно покачување на концентрацијата на литиум во серумот и појава на токсичност. Исто така, биле пријавени и многу ретки случаи при употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти. Потребна е претпазливост при ко-администрација на литиум и лосартан. Доколку за оваа комбинација се докаже дека е неопходна, се препорачува мониторирање на нивото на серумски литиум при истовремената употреба.

Кога ангиотензин II антагонистите се администрираат истовремено со нестероидни антиинфламаторни лекови - НСАИЛ (селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилна киселина во антиинфламаторни дози и неселективни НСАИЛ), може да дојде до намалување на антихипертензивното дејство. Истовремената употреба на ангиотензин II антагонисти или диуретици со НСАИЛ може да предизвика зголемување на ризикот од влошување на реналната функција, вклучувајќи и можна акутна бубрежна слабост и зголемување на нивоата на калиум во серумот, особено кај пациентите со претходно нарушена ренална функција. Потребна е претпазливост при администрирање на оваа комбинација, особено кај постарите пациенти. Пациентите треба да бидат адекватно хидрирани и се препорачува следење на бубрежната функција по започнувањето на истовремената терапија, а подоцна на периодични интервали.

Податоците од клиничките испитувања покажаа дека двојната блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS) преку комбинирана употреба на АКЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен е поврзана со повисока честота на појава на несакани дејства како што се хипотензија, хиперкалемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи акутна бубрежна инсуфициенција) во однос на употребата на еден агенс кој дејствува на RAAS (погледнете во точките 4.3, 4.4 и 5.1).

## 4.6 Бременост и лактација

### Бременост

Не се препорачува употреба на ангиотензин II рецепторни блокатори за време на првиот триместар од бременоста (погледнете во точка 4.3). Употребата на ангиотензин II рецепторни блокатори за време на вториот и третиот триместар од бременоста е контраиндицирана (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Епидемиолошките докази кои се однесуваат на ризикот од тератогеност по изложување на АКЕ инхибитори за време на првото тромесечје од бременоста, не се доволни за да се донесе

заклучок; сепак, не може да се исклучи можноста за благо зголемување на ризикот. Иако не постојат контролирани епидемиолошки податоци за проценка на ризикот при употреба на ангиотензин 2 рецепторни блокатори (AIIIRAs), и за оваа класа на лекови може да се очекува сличен ризик. Освен ако не се смета дека е неопходно да се продолжи со терапијата со ангиотензин 2 рецепторни блокатори, терапијата на пациентите кои планираат бременост треба да се промени со алтернативни антихипертензивни лекови кои имаат потврден безбедносен профил за употреба за време на бременоста. Кога ќе се дијагностицира бременост, терапијата со AIIIRAs треба веднаш да се прекине; и доколку е соодветно, треба да се започне со друга алтернативна терапија.

Познато е дека употребата на ангиотензин 2 рецепторни блокатори за време на второто и третото тромесечје од бременоста предизвикува фетотоксичност кај луѓето (намалена ренална функција, олигохидрамниоза, ретардација на осификацијата на черепот) и неонатална токсичност (бубрежна слабост, хипотензија, хиперкалемија) (погледнете во точка 5.3)

Во случај на употреба на AIIIRAs за време на вториот триместар од бременоста, се препорачува ултразвучна проверка на бубрежната функција и на черепот.

Бебињата чии мајки земале ангиотензин 2 рецепторни блокатори треба внимателно да се следат заради можна појава на хипотензија (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

#### Доене

Бидејќи не се достапни информации за употребата на лосартан за време на доењето, не се препорачува негова употреба и се препорачува да се одберат алтернативни третмани кои имаат подобро утврден безбедносен профил за време на доењето, особено при доене на новороденче или предвремено родено бебе.

#### **4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини**

Не се спроведени студии за испитување на влијанието врз способноста за возење или за ракување со машини. Сепак, треба да се има во предвид дека при возење или ракување со машини може повремено да се очекува појава на вртоглавица или замор за време на антихипертензивната терапија, особено на почетокот на терапијата или при зголемување на дозата.

#### **4.8 Несакани дејства**

Лосартан е испитуван во клиничките студии на следниот начин:

- во контролирани клинички студии кај повеќе од 3000 возрасни пациенти на возраст од 18 години и постари, за појава на есенцијална хипертензија,
- во една контролирана клиничка студија кај 177 хипертензивни педијатриски пациенти на возраст од 6 до 16 години
- во една контролирана клиничка студија кај повеќе од 9000 хипертензивни пациенти на возраст од 55 до 80 години со лево вентрикуларна хипертрофија (погледнете ја студијата LIFE, во точка 5.1)
- во една контролирана клиничка студија кај повеќе од 7700 возрасни пациенти со хронична срцева слабост (погледнете ја студијата ELITE I, ELITE II и HEAAL, во точка 5.1)
- во една контролирана клиничка студија кај повеќе од 1500 пациенти со дијабетес тип 2, на возраст од 31 година и постари со протеинурија (погледнете ја студијата RENAAL, во точка 5.1)

Во овие клинички студии, најчестото несакано дејство била вртоглавицата.

- Многу чести ( $\geq 1/10$ )
- Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )
- Помалку чести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ )
- Ретки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ )



- Многу ретки (< 1/10 000)
- Непознати (честотата не може да се утврди од достапните податоци)

**Табела 1. Честота на појава на несакани дејства идентификувана врз база на плацебо контролираните клинички студии и пост-маркетиншкото искуство**

Несакано дејство	Честота на несакано дејство според индикација				Останати
	Хипертензија	Хипертензивни пациенти со лево вентрикуларна хипертрофија	Хронична срцева слабост	Хипертензија и дијабетес тип 2 со бубрежна болест	
<b>Нарушувања на крвта и лимфниот систем</b>					
анемија			чести		непозната честота
тромбоцитопенија					непозната честота
<b>Нарушувања на имунолошкиот систем</b>					
хиперсензитивни реакции, анафилактички реакции, ангиоедем*, и васкулитис**					ретки
<b>Психијатриски нарушувања</b>					
депресија					непозната честота
<b>Нарушувања на нервниот систем</b>					
вртоглавица	чести	чести	чести	чести	
поспаност	помалку чести				
главоболка	помалку чести		помалку чести		
нарушувања на спиењето	помалку чести				
парестезија			ретки		
мигрена					непозната честота
дисгуезија					непозната честота
<b>Нарушувања на увото и ушниот лавиринт</b>					
вертиго	чести	чести			
тинитус					непозната честота
<b>Кардијални нарушувања</b>					
палпитации	помалку чести				
ангина пекторис	помалку чести				
синкопа			ретки		
атријална фибрилација			ретки		
церебро-васкуларна незгода			ретки		
<b>Васкуларни нарушувања</b>					





(Ортостатска) хипотензија (вклучувајќи дозно-зависни ортостатски дејства) <sup>  </sup>	помалку чести		чести	чести	
<b>Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања</b>					
диспнеа			помалку чести		
кашлица			помалку чести		непозната честота
<b>Гастроинтестинални нарушувања</b>					
болки во стомакот	помалку чести				
запек	помалку чести				
дијареја			помалку чести		непозната честота
гадење			помалку чести		
повраќање			помалку чести		
<b>Хепатобилијарни нарушувања</b>					
панкреатитис					непозната честота
хепатитис					ретки
нарушена хепатална функција					непозната честота
<b>Нарушувања на кожата и поткожното ткиво</b>					
уртикарија			помалку чести		непозната честота
пруритус			помалку чести		непозната честота
исип	помалку чести		помалку чести		непозната честота
фотосензитивност					непозната честота
<b>Мускуло-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво</b>					
мијалгија					непозната честота
артралгија					непозната честота
рабдомиолиза					непозната честота
<b>Ренални и уринарни нарушувања</b>					
ренално нарушување			Чести		
ренална слабост			Чести		
<b>Нарушувања на репродуктивниот систем и градите</b>					
еректилна дисфункција / импотенција					непозната честота
<b>Општи нарушувања и состојби на местото на администрација</b>					



астенија	помалку чести	чести	помалку чести	чести	
замор	помалку чести	чести	помалку чести	чести	
едем	помалку чести				
чувство на слабост					непозната честота
<b>Испитувања</b>					
хиперкалемија	чести		помалку чести <sup>†</sup>	чести <sup>‡</sup>	
покачени нивоа на аланин аминотрансфераза (ALT) <sup>§</sup>	ретки				
покачени нивоа на уреа во крвта, серумски креатинин и серумски калиум			Чести		
хипонатремија					непозната честота
хипогликемија				чести	

\*Вклучувајќи отекување на грлото, глотисот, лицето, усните, грлото и/или јазикот (што предизвикува опструкција на дишните патишта); кај некои од овие пациенти во минатото бил пријавен ангиоедем поврзан со употребата на други лекови, вклучувајќи и АКЕ инхибитори.

\*\* Вклучувајќи Henoch-Schönlein-ова пурпура.

‖ Посебно кај пациенти со намален интраваскуларен волумен, на пример, пациенти со тешка срцева слабост или на терапија со висока доза на диуретици.

† често се појавува кај пациенти кои примиле 150 mg лосартан наместо 50 mg.

‡ Во една клиничка студија спроведена кај пациенти со дијабетес тип 2 со нефропатија, кај 9,9% од пациентите третирани со таблетите Лосартан се појавила хиперкалемија > 5,5 mmol/l и кај 3,4% од пациентите третирани со плацебо.

§ Обично се повлекува по прекин на терапијата.

Следните дополнителни несакани дејства се појавуваат почесто кај пациентите кои примале лосартан отколку кај оние што примале плацебо (честотата не е позната): болки во грбот, инфекција на уринарниот тракт и симптоми слични на грип.

#### *Ренални и уринарни нарушувања:*

Како последица на инхибицијата на ренин-ангиотензин-алдостерон системот, кај ризичните пациенти биле пријавени промени на бубрежната функција вклучувајќи и ренална слабост; овие промени на бубрежната функција може да бидат реверзибилни по прекилот на терапијата (погледнете во точка 4.4)

#### Педијатриска популација

Профилот на несакани дејства кај педијатриските пациенти изгледа слично на оној кај возрасните пациенти. Податоците за педијатриската популација се ограничени.

Несаканите дејства на лекот може да се пријават во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински помагала (св. Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или електронски преку веб-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.



## 4.9 Предозирање

## Симптоми

Достапни се само ограничени податоци во врска со предозирањето кај луѓето. Најверојатна манифестација на предозирање се хипотензија и тахикардија. Може да дојде до појава на брадикардија преку парасимпатична (вагусна) стимулација.

## Третман

Ако се појави симптоматска хипотензија, треба да се употреби супортивна терапија. Мерките зависат од времето кога е земен лекот, како и од видот и тежината на симптомите. Најнапред потребно е да се овозможи стабилизација на кардиоваскуларниот систем.

По орално земање на лекот, индицирана е администрација на доволна доза на активен јаглен. Потоа, се препорачува внимателно следење на виталните параметри. Виталните параметри треба да се коригираат ако е потребно.

Ни лосартан, ни активниот метаболит не можат да се отстранат по пат на хемодијализа.

## **5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ**

### **5.1 Фармакодинамика**

Фармакотерапевтска група: Ангиотензин II Рецепторни Антагонисти, АТС код: C09CA01.

Лосартан е синтетски перорален антагонист на ангиотензин II рецепторите (тип AT1). Ангиотензин II, силен вазоконстриктор, е примарниот активен хормон на ренин-ангиотензин системот и во голема мера ја одредува патофизиологијата на хипертензијата. Ангиотензин II се врзува за AT1 рецепторот кој е присутен во многу ткива (на пример, во мазната мускулатура на крвните садови, адреналната жлезда, бубрезите и срцето) и предизвикува неколку значајни биолошки активности, вклучувајќи вазоконстрикција и ослободување на алдостерон. Исто така, ангиотензин II стимулира пролиферација на клетките на мазната мускулатура.

Лосартан селективно го блокира AT1 рецепторот. *In vitro* и *in vivo*, лосартан и неговиот фармаколошки активен метаболит на карбоксилната киселина E-3174 ги блокираат сите релевантни физиолошки дејства на ангиотензин II, без разлика на изворот или патот на неговата синтеза.

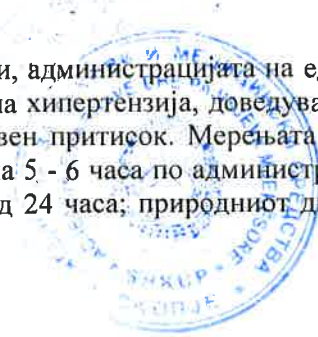
Лосартан нема агонистичко дејство, ниту пак ги блокира останатите хормонски рецептори или јонски канали значајни за кардиоваскуларната регулација. Исто така, лосартан не го инхибира АКЕ (кининаза II), ензимот кој врши разградување на брадикининот. Како последица на тоа, не настанува зголемување на несаканите дејства посредувани од брадикинин.

За време на администрацијата на лосартан, отстранувањето на негативното повратно дејство на ангиотензин II врз секрецијата на ренин доведува до зголемена активност на ренинот во плазмата (PRA). Зголемувањето на PRA води до зголемување на ангиотензин II во плазмата. Покрај овие зголемувања, антихипертензивната активност и супресијата на концентрацијата на алдостерон во плазмата се одржуваат, што укажува на ефикасна ангиотензин II рецепторна блокада. По прекин на терапијата со лосартан, вредностите на PRA и ангиотензин II опаѓаат и за 3 дена ги достигнуваат основните вредности.

И лосартан и неговиот главен активен метаболит имаат далеку поголем афинитет за AT1 рецепторот отколку за AT2 рецепторот. Активниот метаболит е 10 до 40 пати поактивен од лосартан, мерено во сооднос 1 спрема 1.

## Студии за хипертензија

За време на контролираните клинички студии, администрацијата на една доза лосартан дневно кај пациенти со блага до умерена есенцијална хипертензија, доведува до статистички значајна редукција на систолниот и дијастолниот крвен притисок. Мерењата на крвниот притисок 24 часа по администрација на дозата во однос на 5 - 6 часа по администрација на дозата, покажаа редукција на крвниот притисок во период од 24 часа; природниот дневен ритам бил одржан.



Намалувањето на крвниот притисок на крајот на дозниот интервал изнесувало 70 - 80% од дејството забележано 5-6 часа по администрирање на дозата.

По прекин на терапијата со лосартан кај пациентите со хипертензија не доаѓа до нагло покачување на крвниот притисок (повратно дејство). Покрај забележителното намалување на крвниот притисок, лосартан не покажува клинички значајни дејства врз срцевата стапка.

Лосартан е подеднакво ефикасен кај мажи и кај жени, и кај помлади (на возраст под 65 години) и кај постари пациенти со хипертензија.

### Студија LIFE

Студијата LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) е една рандомизирана, тројно слепа, активно контролирана студија на 9193 пациенти со хипертензија, на возраст од 55 до 80 години, со лево вентрикуларна хипертрофија докажана со ЕКГ. Пациентите биле рандомизирани да добиваат лосартан од 50 mg еднаш дневно или ателолол од 50 mg еднаш дневно. Доколку не биле достигнати целните вредности на крвниот притисок (<140/90 mmHg), прво бил додаван хидрохлортиазид (12,5 mg) и по потреба дозата на лосартан или ателолол била зголемувана до доза од 100 mg еднаш дневно. Доколку било неопходно, со цел да се постигнат целните вредности на крвен притисок биле додавани и други антихипертензивни, со исклучок на АКЕ инхибитори, ангиотензин II антагонисти или бета блокатори.

Просечниот интервал на следење на пациентите изнесувал 4,8 години.

Примарна цел била одредување на кардиоваскуларниот морбидитет и морталитет мерени преку редуција на комбинираната инциденца на кардиоваскуларна смрт, мозочен удар и миокардијален инфаркт. Крвниот притисок бил значително намален до слично ниво и во двете групи. Третманот со лосартан довел до намалување на ризикот за 13,0% ( $p = 0,021$ , 95% интервал на доверливост 0,77-0,98) во споредба со ателолол, кај пациентите кои ја достигнале примарната цел. Овој резултат бил добиен главно како последица на намалувањето на инциденцата за мозочен удар. Третманот со лосартан го намалил ризикот од појава на мозочен удар за 25% во однос на ателолол ( $p = 0,001$  95% интервал на доверливост 0,63-0,89). Стапките на кардиоваскуларна смрт и миокардијален инфаркт не биле значајно различни помеѓу групите.

### *Раса*

Во Студијата LIFE било утврдено дека кај пациентите од црната раса третирани со лосартан постои повисок ризик од појава на примарната крајна цел, т.е. кардиоваскуларен настан (на пример кардијален инфаркт, кардиоваскуларна смрт) и особено мозочен удар во споредба со пациентите од црната раса кои биле третирани со ателолол. Поради тоа, резултатите кои биле забележани со лосартан во споредба со ателолол при студијата LIFE во однос на кардиоваскуларниот морбидитет/морталитет не се однесуваат за пациентите од црната раса со хипертензија и лево вентрикуларна хипертрофија.

### Студија RENAAL

Студијата RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) е една контролирана клиничка студија спроведена низ целиот свет кај 1513 пациенти со дијабетес тип 2 со протеинурија, со или без хипертензија. 751 пациент биле третирани со лосартан. Целта на оваа студија била да го докаже и нефропротективното дејство на лосартан калиум, покрај неговото дејство за намалување на крвниот притисок.

Пациентите со протеинурија и креатинин во серумот од 1,3-3,0 mg/dl биле рандомизирани да примаат доза од 50 mg лосартан еднаш дневно која била титрирана по потреба, за да се постигне соодветен одговор на крвниот притисок или биле рандомизирани на плацебо врз основа на конвенционална антихипертензивна терапија која не содржи АКЕ инхибитори и ангиотензин II антагонисти.





На истражувачите им било укажано да го титрираат испитуваниот лек до 100 mg дневно како што е соодветно; 72% од пациентите земале доза од 100 mg дневно во поголемиот дел од времето. Други антихипертензивни препарати (диуретици, калциум антагонисти, алфа и бета рецепторни блокатори и антихипертензивни со централно дејство) биле дозволени како дополнителна терапија во зависност од потребите кај двете групи. Пациентите биле следени во период од најмногу 4,6 години (3,4 години во просек).

Примарна цел на студијата била одредување на крајната цел, т.е. резултат од удвојувањето на креатинин во серумот, крајниот стадиум на бубрежна инсуфициенција (потреба за дијализа или трансплантација) или смрт.

Резултатите покажаа дека терапијата со лосартан (327 случаи) во споредба со плацебо (359 случаи) резултирала со намалување на ризикот од 16,1% ( $p = 0,022$ ) кај поголем број од пациентите кои ја постигнале крајната примарна цел. За следните индивидуални и комбинирани параметри на крајната примарна цел, резултатите покажале значајно намалување на ризикот во групата третирана со лосартан: намален ризик за 25,3% од удвојување на креатинин во серумот ( $p = 0,006$ ); намалување на ризикот од појава на терминална фаза на бубрежна слабост за 28,6% ( $p = 0,002$ ); намалување на ризикот од појава на терминална фаза на бубрежна инсуфициенција или смрт за 19,9% ( $p = 0,009$ ); намалување на ризикот од удвојување на серумскиот креатинин или терминална фаза на бубрежна инсуфициенција за 21,0% ( $p = 0,01$ ). Стапката на смртност поради било која причина не била значајно различна помеѓу двете групи. Во оваа студија лосартан бил генерално добро толериран, што е утврдено преку стапката на појава на несакани дејства при прекин на терапијата, која можела да се спореди со плацебо.

#### Студија HEAAL

Студијата HEAAL (Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) е една контролирана клиничка студија спроведена низ целиот свет кај 3834 пациенти на возраст од 18 до 98 години со срцева слабост (NYHA класа II-IV) кои биле нетолерантни на третманот со АКЕ инхибитори. Пациентите биле рандомизирани да примаат лосартан од 50 mg или лосартан 150 mg еднаш на ден, врз основа на конвенционална терапија која не содржи АКЕ инхибитори.

Пациентите биле следени повеќе од 4 години (во просек 4,7 години). Примарната цел на оваа студија била одредување на вкупната крајна цел од сите причини за смрт или хоспитализација поради срцева слабост.

Резултатите покажале дека третманот со доза од 150 mg лосартан (828 случаи), во споредба со доза од 50 mg лосартан (889 случаи) резултирал со намалување на ризикот од 10,1% ( $p = 0,027$  95% интервал на доверливост 0,82-0,99) кај поголем број на пациенти кои ја постигнале примарната крајна цел. Ова главно се должи на намалувањето на инциденцата на хоспитализација поради срцева слабост. Третманот со 150 mg лосартан го намалил ризикот од хоспитализација поради срцева слабост за 13,5% во однос на третманот со 50 mg лосартан ( $p = 0,025$  95% интервал на доверливост 0,76-0,98). Стапката за смрт од било која причина не е значително различна помеѓу третираните групи. Реналното нарушување, хипотензијата и хиперкалемијата почесто се појавиле кај групата третирана со доза од 150 mg, отколку кај групата третирана со доза од 50 mg, но овие несакани дејства не довеле до значително зголемување на бројот на прекини на терапијата кај групата третирана со доза од 150 mg.

#### Студија ELITE I и ELITE II

За време на студијата ELITE која траела повеќе од 48 недели и во која биле вклучени 722 пациенти со срцева слабост (NYHA класа II-IV), не била забележана разлика помеѓу пациентите третиран со лосартан и оние третиран со каптоприл во однос на примарната крајна цел за одредување на долготрајната промена на бубрежната функција. Во студијата ELITE I било забележано дека лосартан во споредба со каптоприл го намалува ризикот за морталитет, но тоа не било потврдено во последователната студија ELITE II која што е опишана подолу.



Во студијата ELITE II, дозата од 50 mg лосартан еднаш дневно (почетна доза од 12,5 mg, зголемена на 25 mg, потоа на 50 mg еднаш дневно) била споредувана со доза од 50 mg каптоприл три пати дневно (почетна доза од 12,5 mg, зголемена на 25 mg, а потоа на 50 mg три пати дневно). Примарната крајна цел од оваа проспективна студија била одредување на вкупниот морталитет.

Во оваа студија биле следени 3152 пациенти со срцева слабост (NYHA класа II—IV) во период од приближно две години (во просек 1,5 години) со цел да се утврди дали лосартан е поефикасен од каптоприл во однос на намалување на вкупниот морталитет. Примарната крајна цел не покажа статистички значајна разлика помеѓу лосартан и каптоприл во однос на намалувањето на вкупниот морталитет.

При двете компарабилни (не плацебо-контролирани) клинички испитувања кај пациенти со срцева слабост, толерантноста на лосартан била подобра од онаа на каптоприл измерено врз основа на значајно пониската стапка на појава на несакани дејства при прекин на терапијата, и значајно пониската честота на појава на кашлица.

При студијата ELITE II бил забележан зголемен морталитет во една мала подгрупа на пациенти (22% од сите пациенти со срцева слабост) кои земале бета блокатори на почетокот.

#### Двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS)

Во две големи, рандомизирани, контролирани студии (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) - Глобална Крајна Студија со Телмисартан како монотерапија и во комбинација со Рамиприл) и VA NEPHRON-D ((The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) -) била испитувана употребата на комбинацијата на некој АКЕ инхибитор со ангиотензин II рецепторен блокатор.

ONTARGET е студија спроведена кај пациенти со историја на кардиоваскуларна или цереброваскуларна болест, или со тип 2 дијабетес мелитус, придружена со докази за оштетување на органите. VA NEPHRON -D е студија кај пациенти со тип 2 дијабетес мелитус и дијабетична нефропатија.

Овие студии не покажале значајно корисно дејство врз функцијата на бубрезите и/или кардиоваскуларните исходи и морталитетот, а бил забележан зголемен ризик од појава на хиперкалемија, акутна бубрежно оштетување и/или хипотензија во споредба со монотерапијата. Со оглед на нивните слични фармакодинамски својства, овие резултати се релевантни и за другите АКЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокатори.

Поради тоа АКЕ инхибиторите и ангиотензин II рецепторните блокатори не треба да се употребуваат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија.

ALTITUDE ((Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) - Студија со Алискирен при дијабетес тип 2 со користење на кардиоваскуларно и бубрежно заболување како крајни точки) е студија дизајнирана со цел да се тестира ползата од додавање на алискирен на стандардната терапија со АКЕ инхибитори или ангиотензин II рецепторни блокатори кај пациенти со тип 2 дијабетес мелитус и хронично бубрежно заболување, кардиоваскуларно заболување, или и двете заедно. Студијата била прекината рано, поради зголемениот ризик од појава на несакани исходи. Појавата на кардиоваскуларна смрт и мозочен удар била почеста кај групата третирана со алискирен отколку кај плацебо групата, и исто така негативните настани и сериозните несакани дејства од интерес (хиперкалемија, хипотензија и бубрежна дисфункција) почесто биле пријавени кај групата третирана со алискирен отколку кај плацебо групата.

#### Педијатриска популација

##### Педијатриска хипертензија

Антихипертензивното дејство на лосартан било утврдено за време на една клиничка студија во која биле вклучени 177 педијатриски пациенти со хипертензија на возраст од 6 до 16 години со телесна тежина над 20 kg и стапка на гломеруларна филтрација >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Пациентите



чија тежина била поголема од 20 kg но помала од 50 kg земале 2,5; 25 или 50 mg лосартан дневно, а пациентите чија тежина била поголема од 50 kg земале 5; 50 или 100 mg лосартан дневно. После три недели, администрацијата на лосартан еднаш дневно го намалила крвниот притисок и дејството било дозно зависно.

Севкупно, бил утврден одговор на дозата. Односот доза-одговор станал многу очигледен во групата третирана со ниска доза во споредба со групата третирана со средна доза (период I: -6,2 mmHg наспроти -11,65 mmHg), но тој бил помалку изразен при споредување на групата третирана со средна доза со групата третирана со висока доза (период I: -11,65 mmHg наспроти -12,21 mmHg). Најниските испитувани дози од 2,5 mg и 5 mg кои одговараат на просечна дневна доза од 0,07 mg/kg не овозможиле постојана антихипертензивна ефикасност. Овие резултати биле потврдени за време на периодот II од студијата каде што пациентите биле рандомизирани да продолжат со терапија со лосартан или плацебо, по три недели од терапијата. Разликата во зголемувањето на крвниот притисок во споредба со плацебо беше најголема во групата третирана со средна доза (средна доза од 6,70 mmHg наспроти висока доза од 5,38 mmHg). Покачувањето на нискиот дијастолен крвен притисок при третманот со најниски дози кај обете групи било исто кај пациентите третирани со плацебо и оние кои што продолжиле со земање на лосартан, повторно сугерирајќи дека најниската доза кај секоја група немала значајно антихипертензивно дејство.

Не биле проучувани долготрајните дејства на лосартан врз растот, пубертетот и општиот развој на телото. Исто така, не е утврдена долготрајната ефикасност на антихипертензивната терапија со лосартан во детството за намалување на кардиоваскуларниот морбидитет и морталитет.

Во една 12-неделна плацебо и активно контролирана клиничка студија (со амлодипин) кај хипертензивни (N = 60) и нормотензивни (N = 246) деца со протеинурија, било испитувано дејството на лосартан на протеинуријата. Протеинуријата е дефинирана како однос на уринарните протеини/креатинин од 0,3. Хипертензивните пациенти (на возраст од 6 до 18 години), биле рандомизирани да примаат лосартан (n = 30) или амлодипин (n = 30). Пациентите со нормален крвен притисок (на возраст од 1 до 18 години), биле рандомизирани да примаат лосартан (n = 122) или плацебо (n = 124). Лосартан бил даван во дози од 0,7 mg/kg до 1,4 mg/kg (до максимална доза од 100 mg на ден). Амлодипин бил даван во дози од 0,05 mg/kg до 0,2 mg/kg (до максимална доза од 5 mg на ден).

Генерално, по 12 недели од третманот, кај пациентите кои примале лосартан се појавило статистички значајно намалување на средната вредност на протеинуријата од 36% наспроти зголемувањето од 1% кај групата третирана со плацебо/амлодипин (p 0,001). Кај хипертензивните пациенти кои примале лосартан забележано е намалување на средната вредност на протеинуријата од - 41,5% (95% CI -29,9; -51,1) наспроти + 2,4% (95% CI -22,2; 14,1) кај групата на амлодипин. Опаѓањето на систолниот крвен притисок и дијастолниот крвен притисок било поголемо кај групата третирана со лосартан (-5,5 / -3,8 mmHg) наспроти групата третирана со амлодипин (-0,1/+0,8 mm Hg). Кај децата со нормален крвен притисок е забележано мало намалување на крвниот притисок кај групата третирана со лосартан (-3,7/-3,4 mmHg) во споредба со плацебо. Не била забележана значајна корелација помеѓу намалувањето на протеинуријата и крвниот притисок, но сепак можно е намалувањето на крвниот притисок да е делумно одговорно за намалувањето на протеинуријата кај групата третирана со лосартан.

Долготрајните дејства на лосартан кај деца со протеинурија беа проучени во период од 3 години во отворена безбедносна продолжена фаза од истата студија, во која сите пациенти кои ја завршија 12-неделната основна студија беа повикани да учествуваат. Вкупно 268 пациенти учествуваа во една отворена продолжена фаза и беа повторно рандомизирани на лосартан (N=134) или на еналаприл (N=134) и 109 пациенти имаа  $\geq 3$  години следење (пре специфична точка на прекинување од  $\geq 100$  пациенти кои ќе завршат 3 години следење во периодот на продолжување). Дозниот опсег на лосартан и на еналаприл, дадени во согласност со испитувачот, беа 0,30 до 4,42 mg/kg/на ден и 0,02 до 1,13 mg/kg/на ден,





соодветно. Максималната дневна доза од 50 mg за <50 kg телесна тежина и 100 mg>50 kg не беа надминати за повеќето пациенти за време на продолжената фаза од студијата.

Сумирано, резултатите за продолжување на безбедноста покажаа дека лосартан беше добро толериран и доведе до значително намалување на протеинуријата без значителна промена на стапката на гломеруларна филтрација (GFR) во период од 3 години. За нормотензивни пациенти (n=205), еналаприл имаше нумерички поголемо дејство во споредба со лосартан во однос на протеинурија (-33,0% (95%CI -47,2; -15,0) во споредба -16,6% (95%CI -34,9; 6,8)) и со GFR (9,4 (95%CI 0,4; 18,4) vs -4,0 (95%CI -13,1; 5,0) ml/min/1,73m<sup>2</sup>). За пациенти со хипертензија (n=49), лосартан имаше нумерички поголемо дејство на протеинурија (-44,5% (95%CI -64,8; -12,4) во споредба -39,5% (95%CI -62,5; -2,2)) и GFR (18,9 (95%CI 5,2; 32,5) во споредба -13,4 (95%CI -27,3; 0,6)) ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Беше спроведена отворена клиничка студија со опсег на дозирање за да се испита безбедноста и ефикасноста на лосартан кај педијатриски пациенти на овозраст од 6 месеци до 6 години со хипертензија. Вкупно 101 пациенти беа рандомизирани на една од три различни почетни дози во отворена студија на лосартан: ниска доза на 0,1 mg/kg/ на ден (N=33), средна доза од 0,3 mg/kg/ на ден (N=34), или висока доза од 0,7 mg/kg/ на ден (N=34). Од овие, 27 беа деца беа дефинирани како деца на возраст од 6 месеци до 23 месеци. Терапијата во студијата беше титрирана до следно ниво на доза во периодот на 3, 6, и 9 за пациенти кои ги немаат достигнато целните вредности за крвниот притисок и кои сеуште не се на максимална доза (1.4 mg/kg/на ден, да не се надмине 100 mg/ на ден) од лосартан.

Од 99 пациенти третирани со лекови за студија, 90 (90,9%) пациенти продолжија во дополнителната студија со следење на посети на секои 3 месеци. Средното време траење на терапија беше 264 дена.

Сумирано, средното намалување на притисокот од базната линија беше слично низ сите третирани групи (промена од базната линија на 3та недела во СКП беше -7,3, -7,6, и -6,7 mmHg за ниска-, средна-, и група со висока доза, соодветно; редуција од базната линија во 3та недела во ДКП беше -8,2, -5,1, и -6,7 mmHg за ниска-, средна-, и група со висока доза.); сепак, не постои статистички значаен дозно-зависен одговор за СКП и ДКП.

Лосартан, во дози високи до 1,4 mg/kg, беше генерално добро толериран кај хипертензивни деца на возраст од 6 месеци до 6 години по 12 недели од терапија. Вкупниот безбедносен профил е споредлив помеѓу групите кои беа третирани.

## 5.2 Фармакокинетика

### Апсорпција

По перорална администрација, лосартан добро се апсорбира и подлежи на метаболизам при прв премин (first-pass), при што се формира активен метаболит на карбоксилна киселина и други неактивни метаболити. Системската биорасположивост на лосартан изнесува приближно 33%. Просечните максимални концентрации на лосартан и неговите активни метаболити се постигнуваат во рок од 1 час и 3-4 часа, соодветно.

### Дистрибуција

И лосартан и неговиот активен метаболит се  $\geq 99\%$  поврзани за плазматските протеини, примарно за албумин. Волуменот на дистрибуција на лосартан е 34 литри.

### Биотрансформација

Околу 14% од интравенски или перорално администрираната доза на лосартан се претвора во нејзиниот активен метаболит. По перорална и интравенска администрација на <sup>14</sup>C-обележан лосартан калиум, плазматската радиоактивност примарно се должи на лосартан и неговиот активен метаболит. Кај приближно 1% од испитуваните индивидуи, било забележано





минимално претворање на лосартан во активниот метаболит. Покрај активниот метаболит, се формираат и неактивни метаболити.

#### Елиминација

Плазматскиот клиренс на лосартан и неговиот активен метаболит изнесува приближно 600 ml/min и 50 ml/min, соодветно. Реналниот клиренс на лосартан и неговиот активен метаболит е приближно 74 ml/min и 26 ml/min, соодветно. При перорална администрација на лосартан, околу 4% од дозата се елиминира непроменета преку урината и околу 6% од дозата се елиминира преку урината во облик на активен метаболит. Фармакокинетиките на лосартан и на неговиот активен метаболит се линеарни при перорални дози на лосартан калиум до 200 mg.

По перорална администрација, концентрациите на лосартан и неговиот активен метаболит во плазмата опаѓаат полиекспоненцијално со терминален полуживот од приближно 2 часа и 6-9 часа, соодветно. При дневна доза од 100 mg, ниту лосартан ниту неговиот активен метаболит значајно не се акумулираат во плазмата.

И билијарната и уринарната екскреција придонесуваат за елиминацијата на лосартан и неговите метаболити. По перорална доза/интравенска администрација на <sup>14</sup>C-обележан лосартан кај мажи, приближно 35%/43% од радиоактивноста е пронајдена во урината и 58%/50% во фецесот.

#### Карактеристики кај пациентите

Кај постарите пациенти со хипертензија, концентрациите на лосартан и на неговите активни метаболити во плазмата не се разликуваат значајно од оние пронајдени кај младите пациенти со хипертензија.

Кај пациенти со хипертензија од женски пол, нивоата на лосартан во плазмата се до два пати повисоки во споредба со нивоата кај пациентите со хипертензија од машки пол, додека нивоата на активниот метаболит во плазмата не се разликуваат помеѓу мажите и жените. Кај пациентите со

блага до умерена хепатална цироза предизвикана од алкохол, нивоата на лосартан и на неговиот активен метаболит во плазмата по перорална администрација се 5 и 1,7 пати повисоки соодветно, во споредба со млади машки волонтери (погледнете во точките 4.2 и 4.4).

Плазматските концентрации на лосартан не се променети кај пациенти со креатинин клиренс повисок од 10 ml/min. Во споредба со пациентите со нормална бубрежна функција, AUC вредноста за лосартан е околу 2 пати повисока кај пациентите на хемодијализа.

Концентрациите на активниот метаболит во плазмата не се променети кај пациенти со ренални нарушувања или кај пациенти на хемодијализа.

Ни лосартан, ни активниот метаболит не можат да се отстранат по пат на хемодијализа.

#### Фармакокинетика кај педијатриски пациенти

Фармакокинетиката на лосартан била истражувана кај 50 педијатриски пациенти со хипертензија постари од 1 месец но помлади од 16 години, по перорална администрација на приближно 0,54 до 0,77 mg/kg лосартан еднаш дневно (просечни дози).

Резултатите покажаа дека кај сите возрастни групи од лосартан се формира активен метаболит. Резултатите покажаа приближно слични фармакокинетски параметри на лосартан по перорална администрација кај бебиња и мали деца, претшколски деца, школки деца и адолесценти. Фармакокинетските параметри на метаболитот значајно се разликуваат помеѓу различните возрастни групи. Кога се споредуваат претшколски деца со адолесценти, овие разлики стануваат статистички значајни. Изложеноста кај бебиња и мали деца беше споредбено висока.

### **5.3 Предклинички податоци за сигурноста**



Предклиничките податоци не покажаа посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за општа фармакологија, генотоксичност и карциноген потенцијал. Во студиите за токсичност при повторена доза, администрација на лосартан предизвика намалување на параметрите на црвените крвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), зголемување на уреа-азот во серумот и повремено покачување на серумскиот креатинин, намалување на тежината на срцето (без хистолошка корелација) и гастроинтестинални промени (лезии на мукозната мембрана, улкуси, ерозии, хеморагии). Како што е случај и со други супстанции кои имаат директно влијание врз ренин-ангиотензин системот, било утврдено дека лосартан предизвикува несакани дејства врз подоцнежниот развој на фетусот што води до фетална смрт и малформации.

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

### 6.1 Листа на ексципиенси

#### Лориста филм-обложени таблети од 25 mg

- *Јадро на таблетата:*

пченкарен скроб  
прежелатинизиран скроб  
микрокристална целулоза (E460)  
колоидна безводна силика (E551)  
магнезиум стеарат (E572)  
целулоза во прав (E460)  
лактоза монохидрат

- *Филм-обвивка на таблетата:*

хипромелоза (E464)  
талк (E553b)  
пропилен гликол (E1520)  
титаниум диоксид (E171)  
жолта боја кинолин (E104)

#### Лориста филм-обложени таблети од 50 и 100 mg

- *Јадро на таблетата:*

пченкарен скроб  
прежелатинизиран скроб  
микрокристална целулоза (E460)  
колоидна безводна силика (E551)  
магнезиум стеарат (E572)  
целулоза во прав (E460)  
лактоза монохидрат

- *Филм-обвивка на таблетата:*

хипромелоза (E464)  
талк (E553b)  
пропилен гликол (E1520)  
титаниум диоксид (E171)

### 6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

### 6.3 Рок на употреба

5 години

### 6.4 Начин на чување



Овој лек не бара посебни услови на чување.

## 6.5 Пакување

### Лориста Филм-обложени таблети од 25 mg

Блистер (А1 фолија, PVC/PVDC фолија): 28 филм-обложени таблети (2 блистери по 14 таблети), во кутија.

### Лориста филм-обложени таблети од 50 mg

Блистер (А1 фолија, PVC/PVDC фолија): 30 филм-обложени таблети (3 блистери по 10 таблети), во кутија.

### Лориста филм-обложени таблети од 100 mg

Блистер (А1 фолија, PVC/PVDC фолија): 30 филм-обложени таблети (3 блистери по 10 таблети), во кутија.

## 6.6 Упатство за употреба

Без посебни услови.

## 7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

## 8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Филм-обложени таблети 25 mg: 11-9027/2

Филм-обложени таблети 50 mg: 11-1702/5

Филм-обложени таблети 100 mg: 11-13344/2

## 9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Филм-обложени таблети 25 mg: 12.07.2007/15.11.2019

Филм-обложени таблети 50 mg: 08.11.2001/21.07.2017

Филм-обложени таблети 100 mg: 20.02.2007/21.07.2017

## 10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Ноември, 2021

