

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lorista 50 mg comprimate filmate
Lorista 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține losartan potasic 50 mg sau 100 mg, echivalent cu 45,8 mg și, respectiv, 91,5 mg losartan.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat

Lorista 50 mg: 54,68 mg per tabletă

Lorista 100 mg: 109,35 mg per tabletă

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Lorista 50 mg: comprimat filmat rotund, ușor biconvex, de culoare albă, cu o linie mediană pe una dintre fețe, cu margini teșite. Linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului.

Lorista 100 mg: comprimat filmat oval, ușor biconvex, de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți, copii și adolescenți cu vârsta de - 18 ani.
- tratamentul bolii renale la pacienții adulți cu hipertensiune arterială și diabet zaharat tip 2, cu proteinurie $\geq 0,5$ g/zi, ca parte a unui tratament antihipertensiv (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).
- tratamentul insuficienței cardiace cronice la pacienții adulți, atunci când tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) nu mai este considerat adecvat din cauza reacțiilor adverse, în special tuse sau din cauza contraindicației. La pacienții cu insuficiență cardiacă stabilizată prin tratament cu un inhibitor ECA nu se recomandă trecerea la terapia cu losartan. Pacienții trebuie să prezinte o fracție de ejeecție ventriculară ≤ 40 % și să fie stabilizați clinic, sub un tratament adecvat pentru insuficiență cardiacă cronică.
- reducerea riscului de accident vascular cerebral la pacienții adulți hipertensivi cu hipertrofie ventriculară stângă, documentată prin ECG (vezi pct. 5.1, studiul LIFE, Race).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Hipertensiune arterială

La majoritatea pacienților doza uzuală inițială și de întreținere este 50 mg losartan o dată pe zi. Efectul antihipertensiv maxim este atins în 3 până la 6 săptămâni după inițierea tratamentului. Unii pacienți pot obține un beneficiu suplimentar prin creșterea dozei la 100 mg o dată pe zi (dimineața).

Losartanul poate fi administrat în asociere cu alte medicamente antihipertensive, în special cu diuretice (de exemplu, hidroclorotiazida). (Vezi punctele 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

Pacienți hipertensivi cu diabet zaharat de tip II și proteinurie $\geq 0,5$ g/zi

Doza uzuală inițială este 50 mg o dată pe zi. În funcție de răspunsul tensiunii arteriale, doza poate fi crescută până la 100 mg o dată pe zi, începând de la o lună după inițierea tratamentului. Losartanul poate fi administrat în asociere cu alte medicamente antihipertensive (de exemplu diuretice, blocante ale canalelor de calciu, alfa-sau beta- blocante și medicamente cu acțiune centrală) (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1), precum și în asociere cu insulină sau alte antidiabetice orale utilizate în mod frecvent (de exemplu sulfonilureice, glitazone și inhibitori de glucozidază).

Insuficiență cardiacă

La pacienții cu insuficiență cardiacă, doza inițială uzuală de losartan este de 12,5 mg o dată pe zi. În general, doza trebuie stabilită treptat, la intervale de o săptămână (adică 12,5 mg zilnic, 25 mg zilnic, 50 mg zilnic), până la doza uzuală de întreținere de 50 mg o dată pe zi, în funcție de toleranța pacientului.

Reducerea riscului de accident vascular cerebral la pacienți hipertensivi cu hipertrofie ventriculară stângă documentată prin ECG.

Doza inițială uzuală este 50 mg losartan o dată pe zi. În funcție de răspunsul tensiunii arteriale, poate fi adăugată o doză mică de hidroclorotiazidă și/sau doza de losartan poate fi crescută la 100 mg o dată pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Utilizare la pacienții cu depleție volemică intravasculară:

Pentru pacienții cu depleție volemică intravasculară (de exemplu cei tratați cu doze mari de diuretice), trebuie luată în considerare administrarea unei doze inițiale de 25 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4).

Utilizarea la pacienții cu insuficiență renală și pacienții hemodializați:

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală și la pacienții hemodializați.

Utilizare la pacienții cu insuficiență hepatică:

La pacienții cu antecedente de insuficiență hepatică, trebuie luată în considerare administrarea unei doze mai mici. Nu există date suficiente la pacienții cu insuficiență hepatică severă. De aceea, losartanul este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3, 4.4).

Copii și adolescenți

6 luni – mai puțin de 6 ani

Eficacitatea și siguranța administrării losartanului la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și mai puțin de 6 ani nu au fost stabilite. Datele curente disponibile sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2, dar nu pot fi făcute recomandări cu privire la regimul de dozare.

6 ani – 18 ani

Pentru pacienții care pot înghiți comprimatele, doza uzuală recomandată este de 25 mg o dată pe zi pentru pacienții cu greutatea >20 kg până la <50 kg. În cazuri excepționale, doza poate fi crescută până la maxim 50 mg, o dată pe zi. Dozele trebuie ajustate în funcție de răspunsul tensiunii arteriale la tratament.

La pacienții cu greutate >50 kg, doza uzuală recomandată este de 50 mg o dată pe zi. În cazuri excepționale, doza poate fi crescută până la maxim 100 mg o dată pe zi. La copii și adolescenți nu a fost studiată administrarea de doze mai mari de 1,4 mg/kg (sau peste 100 mg) pe zi.

Losartanul nu este recomandat la copiii cu vârsta sub 6 ani, deoarece sunt disponibile date clinice insuficiente la acest grup de pacienți.

Losartan nu este recomandat la copiii cu rata filtrării glomerulare <30 ml/min/1,73 m², deoarece nu sunt disponibile date clinice (vezi și pct. 4.4).

De asemenea, losartanul nu este recomandat la copiii cu insuficiență hepatică (vezi și pct. 4.4).

Utilizare la vârstnici

Deși trebuie luată în considerare inițierea tratamentului cu doza de 25 mg la pacienții cu vârsta de peste 75 ani, de obicei, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Mod de administrare

Comprimatele de losartan trebuie înghițite cu un pahar cu apă.

Comprimatele de losartan pot fi administrate cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (vezi pct. 4.4 și 6.1).
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Insuficiență hepatică severă.
- Utilizarea concomitentă a medicamentului Lorista cu produse care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min/1,73 m²) (vezi pct 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipersensibilitate

Angioedem: pacienții cu antecedente de angioedem (edem facial, labial, faringo-laringian și/sau lingual) trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.8).

Hipotensiune arterială și dezechilibru hidro-electrolitic

La pacienții cu depleție volemică și/sau depleție de sodiu determinate de tratament cu doze mari de diuretice, dietă hiposodată, diaree sau vărsături, poate apărea hipotensiune arterială simptomatică, în special la inițierea terapiei sau la creșterea dozei. Aceste afecțiuni trebuie corectate înaintea administrării losartanului sau se recomandă utilizarea unei doze inițiale mai mici (vezi pct. 4.2). Aceste recomandări sunt valabile și în cazul copiilor cu vârsta de 6 până la 18 ani.

Dezechilibru electrolitic

La pacienții cu insuficiență renală, cu sau fără diabet zaharat, dezechilibrele electrolitice sunt frecvente și trebuie corectate. Într-un studiu clinic efectuat la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie, incidența hiperkaliemiei a fost mai mare în grupul tratat cu losartan comparativ cu grupul la care s-a

administrat placebo (vezi pct. 4.8). De aceea, trebuie monitorizate îndeaproape concentrațiile plasmatice ale potasiului și creatininei, în special la pacienții cu insuficiență cardiacă și clearance-ul creatininei între 30-50 ml/ min.

Utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul, suplimentelor de potasiu, substituenților de sare care conțin potasiu sau a altor medicamente care pot crește nivelul potasiului seric (de ex., produse cu conținut de trimetoprim) cu losartan nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Insuficiență hepatică

Pe baza datelor de farmacocinetică care demonstrează creșteri semnificative ale concentrațiilor plasmatice ale losartanului la pacienții cu ciroză hepatică, trebuie luată în considerare utilizarea unei doze mai mici la pacienții cu antecedente de insuficiență hepatică. Nu există date clinice privind utilizarea losartanului la pacienții cu insuficiență hepatică severă. De aceea, losartanul nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 5.2). De asemenea, losartanul nu este indicat la copii cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Ca o consecință a inhibării sistemului renină-angiotensină, au fost raportate modificări ale funcției renale, inclusiv insuficiență renală (în particular, la pacienții a căror funcție renală este dependentă de sistemul renină-angiotensină-aldosteron, cum sunt cei cu insuficiență cardiacă severă sau disfuncții renale preexistente). De asemenea, similar altor medicamente care influențează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, au fost raportate creșteri ale uremiei și creatininemiei la pacienții cu stenoză bilaterală de arteră renală sau stenoza arterei renale pe rinichi unic funcțional; aceste modificări ale funcției renale pot fi reversibile la întreruperea tratamentului. Losartanul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu stenoză bilaterală de arteră renală sau stenoza a arterei renale pe rinichi unic funcțional.

Utilizare la copii cu insuficiență renală

Losartan nu este recomandat la copiii cu rata filtrării glomerulare $<30\text{ml/ min/1,73 m}^2$ suprafață corporală, deoarece nu există date clinice (vezi pct. 4.2).

În timpul tratamentului cu losartan, funcția renală poate fi afectată, de aceea este necesară monitorizarea regulată. Acest lucru este valabil mai ales în cazul în care losartanul este administrat în cursul altor afecțiuni (febră, deshidratare) cu potențial de afectare a funcției renale.

Utilizarea concomitentă de losartan și inhibitori ECA determină disfuncție renală; de aceea, utilizarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Transplant renal

Nu există date referitoare la utilizarea medicamentului la pacienții cu transplant renal recent.

Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund, în general, la administrarea de medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, utilizarea losartanului nu este recomandată la acești pacienți.

Boală coronariană și boală cerebrovasculară

Similar oricărui medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu ischemie cardiacă și boală cerebrovasculară poate produce infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Insuficiență cardiacă

Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, la pacienții cu insuficiență cardiacă, cu sau fără insuficiență renală, există riscul apariției hipotensiunii arteriale severe și insuficienței renale (deseori acută).

Nu există date clinice suficiente cu privire la utilizarea losartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă și insuficiență renală severă concomitentă, la pacienții cu insuficiență cardiacă severă (clasă NYHA IV) și la pacienții cu insuficiență cardiacă și aritmii cardiace simptomatice care pot pune viața în pericol. De aceea, losartanul trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți. Asocierea losartanului cu un beta-blocant trebuie utilizată cu precauție (vezi pct. 5.1).

Stenoză de valvă, aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Similar utilizării altor vasodilatatoare, la pacienții cu stenoză aortică și mitrală sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă este necesară precauție deosebită.

Excipienți

Acest medicament conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sarcină

Tratamentul cu losartan nu trebuie început în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu losartan este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ, cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu losartan trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se va începe un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Alte atenționări și precauții

Similar inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, losartanul și alți antagoniști ai angiotensinei par a avea o eficacitate mai redusă în scăderea tensiunii arteriale la populația aparținând rasei negre comparativ cu celelalte rase, posibil datorită unei prevalențe mai mari a concentrațiilor plasmatice reduse de renină la pacienții hipertensivi aparținând rasei negre.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că utilizarea concomitentă a inhibitorilor ACE, blocante ale receptorilor de angiotensină II sau aliskiren crește riscul de hipotensiune arterială, hiperkaliemie și scăderea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, blocarea dublă SRAA prin utilizarea combinată a inhibitori ai ECA, blocante ale receptorilor de angiotensină II sau aliskiren nu este recomandată (vezi pct 4.5 și 5.1).

În cazul în care terapia dubla blocadă este considerată absolut necesară, acest lucru trebuie să aibă loc numai sub supraveghere de specialitate și sub frecvența monitorizarea atentă a funcției renale, electroliților și a tensiunii arteriale.

Inhibitorii ai ECA și blocante ale receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Alte medicamente antihipertensive pot crește efectul hipotensor al losartanului. Utilizarea concomitentă cu astfel de substanțe care pot determina hipotensiune arterială ca reacție adversă (cum ar fi antidepresivele, antipsihoticele, baclofen și amifostin) pot crește riscul de hipotensiune arterială.

Losartanul este metabolizat predominant de enzimele citocromului P450 (CYP) 2C9 la metabolitul activ carboxi-acid. Într-un studiu clinic s-a observat că fluconazolul (inhibitor al CYP2C9) scade

expunerea la metabolitul activ cu aproximativ 50%. S-a observat că administrarea concomitentă a losartanului cu rifampicină (inductor al enzimelor implicate în metabolizare) a determinat o reducere cu 40% a concentrației plasmatice a metabolitului activ. Semnificația clinică a acestor efecte nu este cunoscută. Nu s-au observat diferențe ale expunerii în cazul tratamentului concomitent cu fluvastatină (inhibitor slab al CYP2C9) .

Similar altor medicamente care blochează angiotensina II sau efectele acesteia, administrarea concomitentă a altor medicamente care economisesc potasiu (de exemplu, diuretice care economisesc potasiu: amilorid, triamteren, spironolactonă) sau care pot crește valoarea concentrației plasmatice a potasiului (de exemplu, heparină, produse cu conținut de trimetoprim), suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu pot duce la creșterea potasemiei. Administrarea concomitentă nu este recomandată.

Creșterea reversibilă a concentrației serice de litiu și a toxicității acestuia a fost raportată în timpul administrării concomitente de litiu și inhibitori ai ECA. Cazuri foarte rare au fost, de asemenea, raportate la administrarea antagoniștilor receptorilor de angiotensină II. Administrarea concomitentă de litiu și losartan trebuie efectuată cu prudență. Dacă această administrare concomitentă se dovedește esențială, se recomandă monitorizarea litemiei pe durata utilizării concomitente.

Atunci când antagoniștii angiotensinei II se administrează concomitent cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (adică inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic la doze antiinflamatoare și AINS neselective) poate să apară diminuarea efectului antihipertensiv.

În special la pacienții cu disfuncție renală pre-existentă, administrarea concomitentă de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene cu antagoniști ai angiotensinei II sau diuretice poate determina agravarea funcției renale, incluzând insuficiență renală acută posibilă și creșterea potasemiei.

Asocierea trebuie administrată cu precauție, în special la vîrstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după inițierea tratamentului concomitent și, ulterior, periodic.

Datele din studiile clinice au arătat că blocarea dublă a sistemului renină -angiotensină-aldosteron (SRAA), prin utilizarea combinată a inhibitori ai ECA, blocante ale receptorilor de angiotensină II sau aliskiren este asociat cu o frecvență mai mare a evenimentelor adverse, cum ar fi hipotensiune, hiperkaliemie și scăderea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu utilizarea unui singur agent SRAA acțiune (vezi pct 4.3, 4.4 și 5.1).

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

Utilizarea losartanului nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea losartanului în al doilea și al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) în timpul primului trimestru de sarcină nu au fost concludente;cu toate acestea, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. Deși nu sunt disponibile date epidemiologice controlate cu privire la riscul asociat utilizării ARAII, pentru această clasă de medicamente pot exista riscuri asemănătoare. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie să treacă la un tratament antihipertensiv alternativ, cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În

momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu losartan trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se va începe un tratament alternativ.

Se cunoaște faptul că expunerea la ARAII în timpul trimestrelor al doilea și al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scădere a funcției renale, oligohidroamnios, întârziere în osificarea craniului) și induce toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3). Dacă expunerea la losartan a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Copiii ale căror mame au utilizat losartan trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi, de asemenea, pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea losartanului în timpul alăptării, nu se recomandă utilizarea losartanului și este de preferat ca în această perioadă să se utilizeze tratamente alternative, cu profile de siguranță mai bine stabilite, în special în cazul alăptării nou-născutului sau prematurului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în cazul conducerii de vehicule sau al folosirii de utilaje, trebuie să se ia în considerare faptul că, în timpul administrării tratamentului antihipertensiv, în mod particular la inițierea tratamentului sau la creșterea dozei, pot să apară ocazional amețeli sau somnolență.

4.8 Reacții adverse

Losartanul a fost evaluat în următoarele studii clinice:

- într-un studiu clinic controlat la >3000 pacienți adulți, cu vârsta de 18 ani și peste, cu hipertensiune arterială esențială,
- într-un studiu clinic controlat la 177 copii hipertensivi cu vârsta de 6 până la 16 ani
- într-un studiu clinic controlat la >9000 pacienți hipertensivi cu vârsta de 55 până la 80 ani cu hipertrofie ventriculară stângă (vezi studiul LIFE, pct. 5.1)
- în studii clinice controlate la >7700 pacienți adulți cu insuficiență cardiacă cronică (vezi studiile ELITE I, ELITE II și HEAAL, pct. 5.1)
- într-un studiu clinic controlat la >1500 pacienți cu diabet zaharat tip 2 și proteinurie, cu vârsta de 31 ani și peste (vezi studiul RENAAL, pct. 5.1).

În aceste studii clinice, reacția adversă cea mai frecventă a fost amețeala.

Frecvența reacțiilor adverse enumerate mai jos este definită utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$);

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$);

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$);

Rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$);

Foarte rare ($< 1/10000$),

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabel 1. Frecvența reacțiilor adverse identificate în studiile clinice controlate placebo și din perioada de după punere pe piață

Reacție adversă	Frecvența reacției adverse în funcție de indicație				Altele
	Hipertensiune arterială	Pacienți hipertensivi cu hipertrofie ventriculară stângă	Insuficiență cardiacă cronică	Hipertensiune arterială și diabet zaharat tip 2 cu afectare renală	Perioada de după punere pe piață
Tulburări hematologice și limfatice					
anemie			frecvente		cu frecvență necunoscută
trombocitopenie					cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar					
Reacții de hipersensibilitate reacții anafilactice angioedem*, și vasculită**					rare
Tulburări psihice					
depresie					cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos					
amețeli	frecvente	frecvente	frecvente	frecvente	
somnolență	mai puțin frecvente				
cefalee	mai puțin frecvente		mai puțin frecvente		
tulburări ale somnului	mai puțin frecvente				
parestezie			rare		
migrenă					cu frecvență necunoscută
disgeuzie					cu frecvență necunoscută
Tulburări acustice și vestibulare					
vertij	frecvente	frecvente			

tinitus					cu frecvență necunoscută
Tulburări cardiace					
palpitații	mai puțin frecvente				
angină pectorală	mai puțin frecvente				
sincopă			rare		
fibrilație atrială			rare		
accident vascular cerebral			rare		
Tulburări vasculare					
hipotensiune arterială ortostatică (inclusiv efecte ortostatice dependente de doză)	mai puțin frecvente		frecvente	frecvente	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale					
dispnee			mai puțin frecvente		
tuse			mai puțin frecvente		cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale					
durere abdominală	mai puțin frecvente				
constipație	mai puțin frecvente				
diaree			mai puțin frecvente		cu frecvență necunoscută
greață			mai puțin frecvente		
vărsături			mai puțin frecvente		
Tulburări hepatobiliare					
pancreatită					cu frecvență necunoscută
hepatită					rare
disfuncție hepatică					cu frecvență necunoscută

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat					
urticarie			mai puțin frecvente		cu frecvență necunoscută
prurit			mai puțin frecvente		cu frecvență necunoscută
erupție cutanată tranzitorie	mai puțin frecvente		mai puțin frecvente		cu frecvență necunoscută
fotosensibilitate					cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv					
mialgie					cu frecvență necunoscută
artralgie					cu frecvență necunoscută
rabdomioliză					cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare					
disfuncție renală			frecvente		
insuficiență renală			frecvente		
Tulburări ale aparatului genital și sânului					
disfuncție erectilă impotență					cu frecvență necunoscută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare					
astenie	mai puțin frecvente	frecvente	mai puțin frecvente	frecvente	
fatigabilitate	mai puțin frecvente	frecvente	mai puțin frecvente	frecvente	
edeme	mai puțin frecvente				
stare generală de rău					cu frecvență necunoscută

Investigații diagnostice					
hiperkaliemie	frecvente		mai puțin frecvente [†]	frecvente [‡]	
creșterea concentrațiilor alanin-aminotransferaze (ALT) §	rare				
creșterea uremiei, creatininemiei și potasemiei			frecvente		
hiponatremie					cu frecvență necunoscută
hipoglicemie				frecvente	

* Inclusiv edem laringian, glotic, facial, al buzelor, faringian și/sau lingual (care determină obstrucția căilor respiratorii superioare); la unii dintre acești pacienți a fost raportat angioedem, în asocieră cu administrarea altor medicamente, inclusive inhibitori ECA.

** Inclusiv purpură Henoch-Schönlein.

|| În special la pacienții cu depleție intravasculară, de ex. pacienți cu insuficiență cardiacă severă sau cei în tratament cu doze mari de diuretice.

† Frecvent la pacienții tratați cu losartan 150 mg în loc de losartan 50 mg.

‡ Într-un studiu clinic la pacienți cu diabet zaharat tip 2 și nefropatie, 9,9% dintre pacienții tratați cu losartan comprimate, au dezvoltat hiperkaliemie >5,5 mmol/l comparativ cu 3,4% dintre pacienții tratați cu placebo.

§ De obicei s-a rezolvat la întreruperea tratamentului.

Următoarele reacții adverse au apărut mai frecvent la pacienții tratați cu losartan, comparativ cu pacienții tratați cu placebo (cu frecvență necunoscută): durere dorsală, infecție a tractului urinar și simptome gripale.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Ca o consecință a inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, la pacienții cu risc crescut au fost raportate tulburări ale funcției renale, incluzând insuficiență renală; aceste modificări ale funcției renale pot fi reversibile la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4)

Copii și adolescenți

Profilul reacțiilor adverse la copii pare similar celui de la adulți. Datele clinice pentru grupele de populație infantilă sunt limitate.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acesta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor

Medicale la următoarea adresă web: www.amdm.gov.md sau e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md.

4.9 Supradozaj

Simptomele intoxicației

Datele disponibile privind supradozajul la om sunt limitate. Cele mai probabile manifestări ale supradozajului sunt hipotensiunea arterială și tahicardia. Bradicardia poate apărea prin stimulare parasimpatică (vagală).

Tratamentul intoxicației

Dacă apare hipotensiune arterială simptomatică, trebuie instituit un tratament de susținere. Măsurile terapeutice depind de perioada de timp de la ingestia supradozei și de prezența simptomelor și severitatea acestora. Prioritatea medicală este stabilizarea sistemului circulator. După ingestia orală este indicată administrarea unei doze suficiente de cărbune activat. Ulterior, trebuie asigurată monitorizarea atentă a parametrilor vitali. Dacă este necesar, parametrii vitali trebuie corecți. Nici losartanul și nici metabolitul său activ nu pot fi îndepărtați din organism prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști de angiotensină II, simpli, codul ATC: C09CA01.

Losartanul este un antagonist de sinteză al receptorilor de angiotensină II (tip AT₁), cu administrare orală.

Angiotensin II, un vasoconstrictor puternic, este hormonul activ principal al sistemului renină/angiotensină și un factor determinant important în fiziopatologia hipertensiunii arteriale.

Angiotensina II se leagă de receptorul AT₁, care se găsește în multe țesuturi (de exemplu, musculatura vasculară netedă, glanda suprarenală, rinichi și inimă) și exercită mai multe acțiuni biologice importante, inclusiv vasoconstricție și eliberare de aldosteron. De asemenea, angiotensina II stimulează proliferarea celulelor musculare netede.

Losartanul blochează selectiv receptorii AT₁. *In vitro* și *in vivo*, atât losartanul cât și metabolitul său activ farmacologic, acid carboxilic (E-3174), blochează toate acțiunile fiziologice importante ale angiotensinei II, indiferent de sursă sau de calea de sinteză.

Losartanul nu prezintă efecte agoniste și nici nu blochează alți receptori hormonal sau canale ionice cu rol important în reglarea cardiovasculară. În plus, losartanul nu inhibă ECA (kininaza II), enzima care degradează bradikinină. În consecință, nu are loc o potențare a efectelor mediate de bradikinină.

În timpul administrării de losartan, întreruperea feedback-ului negativ al angiotensinei II asupra secreției de renină, duce la creșterea activității reninei plasmatice (ARP). Creșterea activității reninei plasmatice duce la creșterea concentrațiilor angiotensinei II în plasmă. Ca urmare a acestei creșteri, activitatea antihipertensivă și inhibarea aldosteronului plasmatic sunt menținute, indicând o blocare eficace a receptorului angiotensinei II. După 3 zile de la întreruperea administrării losartanului, nivelele activității reninei plasmatice și valorile concentrației plasmatice ale angiotensinei II revin la valorile bazale.

Atât losartanul cât și metabolitul său activ farmacologic prezintă o afinitate mult mai mare pentru receptorul AT₁ decât pentru receptorul AT₂. Metabolitul activ prezintă o activitate de 10 până la 40 ori mai mare decât losartanul, în funcție de greutate.

Studii clinice la pacienți cu hipertensiune arterială

În studii clinice controlate, administrarea losartanului o dată pe zi la pacienți cu hipertensiune arterială esențială ușoară până la moderată a determinat scăderi semnificativ statistic ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice. Măsurarea tensiunii arteriale la 24 ore după administrare, comparativ cu momentul de efect maxim, la 5-6 ore după administrare, a demonstrat scăderea tensiunii arteriale pe o perioadă de 24 ore. Efectul antihipertensiv a fost paralel cu bioritmul fiziologic diurn. Reducerea tensiunii arteriale la sfârșitul intervalului de administrare a fost aproximativ 70-80% din efectul observat la 5-6 ore după administrare.

Întreruperea tratamentului cu losartan la pacienții hipertensivi nu a determinat o creștere marcată a tensiunii arteriale (rebound). În pofida scăderii marcate a tensiunii arteriale, losartanul nu are efect clinic semnificativ asupra frecvenței cardiace.

Losartanul prezintă aceeași activitate la pacienți hipertensivi de sex masculin și feminin, mai tineri (sub vârsta de 65 ani) și mai vârstnici.

Studiul LIFE

Studiul LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) a fost un studiu clinic randomizat, triplu-orb, controlat activ, efectuat la 9193 pacienți hipertensivi cu vârsta cuprinsă între 55 și 80 ani, cu hipertrofie ventriculară stângă, demonstrată ECG. Pacienții au fost randomizați, administrându-li-se o dată pe zi losartan 50 mg sau atenolol 50 mg. Dacă nu a fost atinsă valoarea țintă a tensiunii arteriale (<140/90 mm Hg), s-a adăugat inițial hidroclorotiazidă (12,5 mg) și, dacă a fost necesar, doza de losartan sau de atenolol a fost crescută la 100 mg o dată pe zi. Dacă a fost necesar, pentru atingerea tensiunii arteriale țintă, au fost adăugate alte medicamente antihipertensive, cu excepția inhibitorilor ECA, antagoniștilor angiotensinei II sau beta-blocantelor).

Durata medie a perioadei de urmărire a fost 4,8 ani.

Criteriul principal final de evaluare a fost compus din morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară, măsurat prin reducerea incidenței combinate a decesului de cauză cardiovasculară, accidentului vascular cerebral și infarctului miocardic.

Tensiunea arterială a fost scăzută în mod semnificativ, la valori similare, în cele două grupuri. Tratamentul cu losartan a determinat o reducere a riscului cu 13% ($p=0,021$, interval de încredere 95%-0,77-0,98) comparativ cu tratamentul cu atenolol la pacienții care au atins criteriul principal final de evaluare compus. Avantajul tratamentului cu losartan în cadrul criteriului primar compus se datorează în primul rând scăderii incidenței accidentului vascular cerebral. Tratamentul cu losartan a redus riscul de accident vascular cerebral cu 25%, comparativ cu terapia cu atenolol ($p=0,001$, interval de încredere 95%-0,63-0,89). Frecvențele pentru decesul de cauză cardiovasculară și pentru infarctul miocardic nu au prezentat diferențe semnificative între grupurile de tratament.

Rasă

În studiul LIFE, pacienții aparținând rasei negre tratați cu losartan au prezentat un risc crescut de atingere a criteriului principal final de evaluare compus, adică apariția unui eveniment cardiovascular (de exemplu, infarct miocardic, deces de origine cardiovasculară) și, în special, accident vascular cerebral, în comparație cu pacienții aparținând rasei negre tratați cu atenolol. De aceea, rezultatele

studiului LIFE care a comparat tratamentul cu losartan cu terapia cu atenolol, privind mortalitatea/morbiditatea cardiovasculară, nu sunt aplicabile pacienților aparținând rasei negre cu hipertensiune arterială și hipertrofie ventriculară stângă.

Studiul RENAAL

Studiul clinic RENAAL (**R**eduction of Endpoints in NIDDM with the **A**ngiotensin II Receptor **A**ntagonist **L**osartan) a fost un studiu clinic controlat, efectuat în întreaga lume la 1513 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu proteinurie, cu sau fără hipertensiune arterială. 751 pacienți au fost tratați cu losartan.

Obiectivul studiului a fost, în afară de beneficiul efectului hipotensiv, demonstrarea efectului nefroprotector al losartanului potasic.

Pacienții cu proteinurie și creatininemie de 1,3-3,0 mg/dl au fost randomizați pentru li se administra fie tratament cu losartan 50 mg o dată pe zi, doză fiind crescută în funcție de efectul asupra tensiunii arteriale, fie placebo, cu condiția utilizării în antecedente a unui tratament antihipertensiv standard, care a exclus inhibitorii ECA și antagoniștii angiotensinei II.

Investigatorii au fost instruiți să crească doza medicamentului din studiu până la 100 mg o dată pe zi, dacă este necesar; la 72% dintre pacienți s-a administrat doza zilnică de 100 mg pentru majoritatea perioadei de studiu.

Alte medicamente antihipertensive (diuretice, antagoniști de calciu, alfa și beta blocante a receptorilor și antihipertensivele, de asemenea, acționează la nivel central) au fost permise ca tratament suplimentar în funcție de cerințele din ambelor grupuri.

Pacienții au fost urmăriți pentru o perioadă de până la 4,6 ani (în medie 3,4 ani).

Criteriul principal final de evaluare compus al studiului a fost dublarea creatininemiei, boală renală în stadiul terminal (cu necesitatea dializei sau transplantului), sau deces.

Rezultatele au arătat că tratamentul cu losartan (327 evenimente), comparativ cu administrarea de placebo (359 evenimente), a determinat o reducere a riscului cu 16,1% ($p=0,022$) la pacienții care au atins criteriul principal final de evaluare compus.

Pentru următoarele componente individuale și combinate ale criteriul principal final de evaluare, rezultatele au arătat o reducere semnificativă a riscului în grupul tratat cu losartan: reducere a riscului pentru dublarea creatininemiei cu 25,3% ($p=0,006$); reducere a riscului pentru insuficiența renală în stadiu terminal cu 28,6% ($p=0,002$); reducere a riscului pentru insuficiența renală în stadiu terminal sau deces cu 19,9% ($p=0,009$); reducere a riscului pentru dublarea valorii creatininemiei sau insuficiență renală în stadiu terminal cu 21,0% ($p=0,01$).

Nu au existat diferențe semnificative între grupul tratat cu losartan și cel la care s-a administrat placebo privitor la mortalitatea de toate cauzele.

Comparativ cu placebo, losartanul a fost în general bine tolerat, așa cum demonstrează frecvența de întrerupere a tratamentului din cauza evenimentelor adverse care a fost similară în cele două grupuri.

Studiul HEAAL

Studiul HEAAL (Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) a fost un studiu clinic controlat internațional, la 3834 pacienți cu vârsta de 18 până la 98 ani cu insuficiență cardiacă (clasa NYHA II-IV) care nu au tolerat tratamentul cu inhibitori ECA. Pacienții au fost distribuiți randomizat pe tratament cu losartan 50 mg o dată pe zi sau losartan 150 mg, asociat terapiei convenționale, excluzând inhibitorii ECA.

Perioada de urmărire a fost de peste 4 ani (valori mediane de 4,7 ani). Obiectivul primar al studiului a fost un obiectiv primar compus al mortalității generale sau spitalizării pentru insuficiență cardiacă.

Rezultatele au arătat că tratamentul cu losartan 150 mg (828 evenimente) comparativ cu losartan 50 mg (889 evenimente) a determinat o scădere cu 10,1% ($p=0,027$ 95% $\text{ÎÎ}=0,82-0,99$) a numărului pacienților care ating obiectivul primar compus. Acest lucru se poate atribui în principal scăderii incidenței spitalizării pentru insuficiență cardiacă. Tratamentul cu losartan 150 mg a scăzut riscul spitalizării pentru insuficiență cardiacă cu 13,5% comparativ cu tratamentul cu losartan 50 mg ($p=0,025$ 95% $\text{ÎÎ}=0,76-0,98$). Rata deceselor generale nu a fost semnificativ diferită între grupele de tratament. Insuficiența renală, hipotensiunea arterială și hiperkaliemia au fost mai frecvente la grupul pacienților în tratament cu losartan 150 mg decât la grupul în tratament cu losartan 50 mg, dar aceste reacții adverse nu au dus la creșterea semnificativă a numărului de pacienți care întrerup tratamentul în grupul tratat cu losartan 150 mg.

Studiile ELITE I și ELITE II

În studiul clinic ELITE efectuat pe o perioadă de 48 săptămâni la 722 pacienți cu insuficiență cardiac (clasa NYHA II-IV), nu a fost observată nicio diferență între pacienții tratați cu losartan și cei tratați cu captopril în ceea ce privește criteriul principal final de evaluare al disfuncției renale persistente. Observația din studiul clinic ELITE I a faptului că tratamentul cu losartan a redus riscul de mortalitate, comparativ cu tratamentul cu captopril, nu a fost confirmată în studiul ulterior ELITE II, descris în continuare.

În studiul ELITE II, tratamentul cu losartan 50 mg o dată pe zi (doză inițială de 12,5 mg, cu creșterea treptată a dozelor la 25 mg și 50 mg o dată pe zi) a fost comparat cu administrarea de captopril 50 mg, de trei ori pe zi (doză inițială de 12,5 mg cu creșterea treptată a dozelor la 25 mg și 50 mg, de trei ori pe zi). Criteriul principal final de evaluare al acestui studiu prospectiv a fost mortalitatea de toate cauzele.

În acest studiu, 3152 de pacienți cu insuficiență cardiacă (clasa NYHA II-IV) au fost urmăriți timp de aproape doi ani (perioadă medie: 1,5 ani) pentru a se determina dacă tratamentul cu losartan este superior terapiei cu captopril în ceea ce privește reducerea mortalității de toate cauzele. Criteriul principal final de evaluare nu a arătat nicio diferență semnificativă statistic între losartan și captopril, în ceea ce privește reducerea mortalității de toate cauzele.

În ambele studii clinice controlate cu comparator (nu placebo controlate), efectuate la pacienți cu insuficiență cardiacă, profilul de tolerabilitate al losartanului a fost mai bun decât al captoprilului, cu o incidență semnificativ mai scăzută a întreruperii tratamentului din cauza reacțiilor adverse și o incidență semnificativ mai scăzută a tusei.

O creștere a mortalității a fost observată în studiul ELITE II într-un subgrup redus (22 % dintre toți pacienții cu insuficiență cardiacă) tratați cu beta-blocante, ca medicație de bază.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Doua mari studii randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) și VA NEPHRON-D (Asociației Veteranilor Nefropatie și Diabet)) au examinat utilizarea combinației unui inhibitor ECA cu un antagonist blocant al receptorilor II.

ONTARGET a fost un studiu realizat la pacienți cu antecedente de boli cardiovasculare sau cerebrovasculare sau diabet zaharat tip 2 însoțit de dovezi de afectare a organelor țintă. VA NEPHRON-D a fost un studiu la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au demonstrat nici un efect benefic semnificativ asupra rezultatelor renale și / sau cardiovasculare și mortalitate, în timp ce a fost observat un risc crescut de hiperkaliemie, leziuni renale acute și / sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia.

Având în vedere proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante și pentru alți inhibitori ai ECA și blocante ale receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie să fie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDINE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a fost un studiu conceput pentru a testa avantajul adăugării a aliskiren la terapia standard a unui inhibitor ECA sau un blocant al receptorilor angiotensinei II, sau ambele la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și boli cronice de rinichi, boli cardiovasculare,

Studiul a fost terminat mai devreme din cauza unui risc crescut de rezultate negative. Deces cardiovascular și accident vascular cerebral au fost numeric mai frecvent în grupul aliskiren decât în grupul placebo. Prezintă interes reacțiile adverse și reacțiile adverse grave (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și disfuncție renală) raportate mai frecvent în grupul aliskiren decât în grupul placebo.

Copii și adolescenți

Hipertensiune arterială

Efectul antihipertensiv al losartanului a fost evaluat într-un studiu clinic efectuat la 177 de copii și adolescenți hipertensivi, cu vârsta de 6 până la 16 ani, cu greutatea >20 kg și rata filtrării glomerulare $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ suprafață corporală. Pacienților cu greutatea >20 kg până la <50 kg li s-a administrat doze de 2,5, 25 sau 50 mg losartan pe zi, iar pacienților cu greutatea >50 kg li s-a administrat doze de 5, 50 sau 100 mg losartan pe zi. După 3 săptămâni de tratament, s-a constatat că losartanul administrat o dată pe zi a scăzut tensiunea arterială în funcție de doză.

Per ansamblu, răspunsul clinic a depins de doză. Această relație doză-efect a devenit foarte evidentă la grupul tratat cu doză mică, comparativ cu grupul tratat cu doză medie (perioadă I: -6,2 mmHg comparativ -11,65 mmHg), dar a fost mai atenuat atunci când au fost comparate grupul tratat cu doză medie și cel tratat cu doză mare (perioadă I: -11,65 mmHg comparativ cu -12,21 mmHg). Dozele cele mai mici studiate, 2,5 mg și 5 mg, corespundătoare unei doze medii zilnice de 0,07 mg/kg, nu au părut să ofere o eficacitate antihipertensivă certă.

Aceste rezultate au fost confirmate în faza a doua a studiului, când pacienții au fost distribuiți randomizat, după 3 săptămâni de tratament, fie pentru continuarea tratamentului cu losartan fie pentru administrarea de placebo. Diferența între creșterile tensiunii arteriale comparativ cu placebo a fost mai mare în grupul tratat cu doze medii (6,70 mm Hg în cazul dozelor medii comparativ cu 5,38 mmHg în cazul dozelor mari). Creșterea tensiunii diastolice a fost similară la pacienții la care s-a administrat placebo și la cei care au continuat tratamentul cu losartan în doză mică în fiecare grup, ceea ce a sugerat, din nou, că doza cea mai mică din cadrul fiecărui grup, nu a prezentat un efect antihipertensiv semnificativ.

Efectele pe termen lung ale losartanului asupra creșterii, pubertății și dezvoltării generale nu au fost studiate. De asemenea, nu a fost stabilită nici eficacitatea pe termen lung a tratamentului antihipertensiv cu losartan asupra reducerii morbidității și mortalității cardiovasculare la copii și adolescenți.

La copiii hipertensivi (N=60) și normotensivi (N=246) cu proteinurie, efectul losartanului asupra proteinuriei a fost evaluat într-un studiu clinic de 12 săptămâni, controlat cu placebo și în mod activ, cu amlodipină. Proteinuria a fost definită ca raport de proteine urinare /creatinină la valoarea de 0,3. Pacienții hipertensivi (cu vârsta cuprinsă între 6 până la 18 ani) au fost distribuiți randomizat pe

tratament cu losartan (n=30) sau amlodipină (n=30). Pacienții normotensivi (cu vârsta cuprinsă între 1 până la 18 ani) au fost distribuiți randomizat pe tratament cu losartan n (n=122) sau placebo (n=124). Losartanul a fost administrat în doze de 0,7 mg până la 1,4 mg pe kg greutate corporală (până la doza maximă de losartan de 100 mg pe zi). Amlodipina a fost administrată în doză de 0,05 mg până la 0,2 mg pe kg greutate corporală (până la doza maximă de amlodipină de 5 mg pe zi).

Per total, după 12 săptămâni de tratament, pacienții care au primit losartan au avut o reducere statistic semnificativă a proteinuriei față de valorile bazale, de 36%, comparativ cu o creștere de 1% la grupele tratate cu placebo sau amlodipină ($p=0,001$). Pacienții hipertensivi care au primit losartan a avut o reducere față de valorile bazale a proteinuriei de $-41,5\%$ ($\text{ÎI}=95\% -29,9; -51,1$) comparativ cu $+2,4\%$ ($\text{ÎI}=95\%, -22,2; 14,1$) în grupul tratat cu amlodipină. Scăderea valorilor tensiunii arteriale sistolice și diastolice a fost mai mare în grupul pacienților tratați cu losartan ($-5,5/-3,8$ mmHg) decât în grupul celor tratați cu amlodipină ($-0,1/+0,8$ mmHg). La copiii normotensivi a fost observată o scădere ușoară a tensiunii arteriale la grupul celor tratați cu losartan ($-3,7/-3,4$ mmHg), comparativ cu cei din grupul placebo. Nu a fost observată o corelație între scăderea proteinuriei și valorile tensiunii arteriale, cu toate că este posibil ca scăderea tensiunii arteriale să fi fost parțial responsabilă pentru scăderea proteinuriei în grupul tratat cu losartan.

Efectele pe termen lung ale losartanului la copiii cu proteinurie au fost studiate timp de până la 3 ani în faza de extindere, cu etichetă deschisă, de evaluare a siguranței a aceluiași studiu, la care au fost invitați să participe toți pacienții care au finalizat studiul de bază de 12 săptămâni. Un total de 268 de pacienți au intrat în faza de extensie cu etichetă deschisă și au fost randomizați la losartan (N=134) sau enalapril (N=134) și 109 pacienți au beneficiat ≥ 3 ani de urmărire (punct final pre-specificat de > 100 de pacienți care au finisat 3 ani de urmărire în perioada de extensie). Intervalele de doze ale losartanului și enalaprilului, administrate la discreția investigatorului, au fost de la 0,30 până la 4,42 mg/kg/zi și, respectiv, 0,02 până la 1,13 mg/kg/zi. Dozele zilnice maxime de 50 mg pentru pacienții cu greutatea corporală < 50 kg și 100 mg pentru pacienții cu greutatea corporală > 50 kg nu au fost depășite pentru majoritatea pacienților în timpul fazei de extindere a studiului.

În rezumat, rezultatele studiului de extensie de evaluare a siguranței demonstrează că losartanul a fost bine tolerat și a condus la scăderi susținute ale proteinuriei, fără o modificare apreciabilă a ratei de filtrare glomerulară (RFG) pe o perioadă de 3 ani. Pentru pacienții normotensivi (n=205), enalaprilul a avut un efect numeric mai mare, comparativ cu losartanul asupra proteinuriei ($-33,0\%$ ($95\%\text{ÎI} -47,2; -15,0$) vs $-16,6\%$ ($95\%\text{ÎI} -34,9; 6,8$)) și asupra RFG ($9,4$ ($95\%\text{ÎI} 0,4; 18,4$) vs $-4,0$ ($95\%\text{ÎI} -13,1; 5,0$) ml/min/1,73m²). Pentru pacienții hipertensivi (n=49), losartanul a avut un efect numeric mai mare asupra proteinuriei ($-44,5\%$ ($\text{ÎI} 95\% -64,8; -12,4$) vs $-39,5\%$ ($\text{ÎI} 95\% -62,5; -2,2$)) și RFG ($18,9$) ($95\%\text{ÎI} 5,2; 32,5$) vs $-13,4$ ($95\%\text{ÎI} -27,3; 0,6$)) ml/min/1,73m².

A fost efectuat un studiu clinic deschis, cu doze variate, pentru a studia siguranța și eficacitatea losartanului la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 6 ani cu hipertensiune arterială. Un total de 101 de pacienți au fost randomizați la una dintre cele trei doze inițiale diferite de losartan cu etichetă deschisă: o doză mică de 0,1 mg/kg/zi (N=33), o doză medie de 0,3 mg/kg/zi (N=34), sau o doză mare de 0,7 mg/kg/zi (N=34). Dintre aceștia, 27 au fost sugari care au fost definiți drept copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 23 de luni. Medicamentul de studiu a fost titrat la următorul nivel de doză în săptămânile 3, 6 și 9 pentru pacienții care nu au atins obiectivul tensiunii arteriale și nu li se administra încă doza maximă (1,4 mg/kg/zi, fără a depăși 100 mg/zi) de losartan.

Din cei 99 de pacienți tratați cu medicația de studiu, 90 (90,9%) pacienți au continuat studiul de extensie cu vizite de urmărire la fiecare 3 luni. Durata medie a terapiei a fost de 264 de zile.

În rezumat, scăderea medie a tensiunii arteriale față de valoarea inițială a fost similară în toate grupurile de tratament (modificarea de la momentul inițial la săptămâna 3 a tensiunii arteriale sistolice

(TAS) a fost -7,3, -7,6 și -6,7 mmHg pentru grupurile cu doze mici, medii și mari, respectiv; reducerea de la momentul inițial la săptămâna 3 a tensiunii arteriale diastolice (TAD) a fost de -8,2, -5,1 și -6,7 mmHg pentru grupurile cu doze mici, medii și mari.); cu toate acestea, nu a existat un efect de răspuns dependent de doză semnificativ statistic pentru TAS și TAD.

Losartan în doze de până la 1,4 mg/kg, a fost în general bine tolerat la copiii hipertensivi cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 6 ani după 12 săptămâni de tratament. Profilul general de siguranță pare să fie comparabil între grupurile de tratament.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, losartanul este bine absorbit și este metabolizat la primul pasaj, formând un metabolit activ, acidul carboxilic și alți metaboliți inactivi.

Biodisponibilitatea sistemică a comprimatelor de losartan este de aproximativ 33%.

Media concentrațiilor plasmatice maxime ale losartanului și ale metabolitului său activ este atinsă la 1 oră și, respectiv la 3-4 ore.

Distribuție

Atât losartanul cât și metabolitul său activ sunt legați $\geq 99\%$ de proteinele plasmatice, în special de albumine. Volumul de distribuție al losartanului este de 34 litri.

Metabolizare

Aproximativ 14% dintr-o doză de losartan administrată intravenos sau oral este transformată în metabolitul său activ. După administrarea orală sau intravenoasă de losartan potasic marcat radioactiv cu ^{14}C , radioactivitatea plasmatică circulantă este atribuită în principal losartanului și metabolitului său activ. La aproximativ 1% dintre subiecții studiați s-a observat o metabolizare minimă a losartanului în metabolitul său activ.

În afară de metabolitul activ se formează și metaboliți inactivi.

Eliminare

Clearance-ul plasmatic al losartanului și al metabolitului său activ este de aproximativ 600 ml/min și, respectiv de 50 ml/min. Clearance-ul renal al losartanului și al metabolitului său activ este de aproximativ 74 ml/min și, respectiv de 26 ml/min. Când losartanul este administrat pe cale orală, aproximativ 4% din doză se excretă nemodificată prin urină și aproximativ 6% din doză se excretă prin urină sub formă de metabolit activ. Farmacocinetica losartanului și a metabolitului său activ evoluează liniar pentru doze orale de losartan potasic de până la 200 mg.

După administrarea orală, concentrațiile plasmatice ale losartanului și ale metabolitului său activ scad poliexponențial, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 2 ore și, respectiv, 6-9 ore. În timpul administrării unei doze de 100 mg o dată pe zi, nici losartanul și nici metabolitul său activ nu se acumulează semnificativ în plasmă.

La eliminarea losartanului și a metaboliților săi contribuie atât excreția biliară cât și cea urinară. După administrarea la om a unei doze orale/intravenoase de losartan marcat radioactiv ^{14}C , aproximativ 35%, respectiv 43% din radioactivitate se regăsește în urină și 58%, respectiv 50%, în fecale.

Grupe speciale de pacienți

La pacienții hipertensivi vârstnici, concentrațiile plasmatice de losartan și metabolit activ nu variază semnificativ, comparativ cu cele observate la pacienții hipertensivi tineri.

La pacienții hipertensivi de sex feminin, concentrațiile plasmatice de losartan au fost de până la două ori mai mari decât cele ale pacienților hipertensivi de sex masculin, în timp ce între concentrațiile plasmatice ale metabolitului activ nu au fost diferențe între bărbați și femei.

După administrarea orală la pacienți cu ciroză hepatică alcoolică ușoară până la moderată, concentrațiile plasmatice ale losartanului și ale metabolitului său activ au fost de 5 ori, respectiv 1,7 ori mai mari decât cele observate la voluntari tineri de sex masculin (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Concentrațiile plasmatice ale losartanului nu sunt modificate la pacienții cu un clearance al creatininei peste 10 ml/minut. Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a losartanului este de aproximativ 2 ori mai mare la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă comparativ cu pacienții cu funcție renală normală.

Concentrațiile plasmatice ale metabolitului activ nu sunt modificate la pacienții cu insuficiență renală sau la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă.

Nici losartanul și nici metabolitul său activ nu pot fi eliminați prin hemodializă.

Farmacocinetica la copii și adolescenți

Farmacocinetica losartanului a fost studiată la 50 pacienți hipertensivi copii și adolescenți, cu vârsta de >1 lună, până la <16 ani, prin administrarea o dată pe zi a dozei orale medii de losartan de aproximativ 0,54 până la 0,77 mg/kg.

Rezultatele au arătat că metabolitul activ al losartanului apare la toate grupele de vârstă. Rezultatele demonstrează existența unor parametri farmacocinetici similari ai losartanului după administrare orală la sugari și copii mici, preșcolari, copii de vârstă școlară și adolescenți. Parametri farmacocinetici ai metabolitului activ diferă într-o măsură mai mare, în funcție de grupa de vârstă. Diferențele sunt statistic semnificative la comparația dintre copii preșcolari și adolescenți. Comparativ, expunerea la sugari și copii mici a fost mai mare.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice din studiile convenționale asupra siguranței farmacologice, toxicității după administrarea de doze repetate, genotoxicității și potențialului carcinogen nu au evidențiat vreun risc special pentru om. În studiile de toxicitate după administrarea de doze repetate, utilizarea losartanului a determinat o scădere a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit), o creștere a uremiei și creșteri ocazionale ale creatininemiei, scăderea greutateii cordului (fără corespondență histologică) și modificări gastrointestinale (leziuni mucoase, ulcere, eroziuni, hemoragii). Similar medicamentelor care acționează direct asupra sistemului renină- angiotensină, s-a demonstrat că losartanul induce apariția de reacții adverse din partea dezvoltării fetoșilor, determinând decesul fetoșilor și malformații.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Celactoză (lactoză monohidrat și pudră de celuloză)

Amidon pregelatinizat Amidon de porumb

Celuloză microcristalină

Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză
Talc
Propilenglicol
Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister PVC/PVDC din folie transparentă, cu folie de aluminiu utilizat pentru acoperire; cutie.
Mărimi de ambalaj: 28 (7x4) sau (14x2), 30 (10x3), 60 (10x6) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DETINATORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMERELE CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

23807

23808

9. DATA AUTORIZĂRII

30.08.2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>