

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Losartan Arena 25 mg comprimate filmate
Losartan Arena 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Losartan Arena 25 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat de Losartan Arena 25 mg conține losartan potasic 25 mg.
Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 34 mg.

Losartan Arena 100 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat de Losartan Arena 100 mg conține losartan potasic 100 mg.
Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 136,00 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Losartan Arena 25 mg comprimate filmate
Comprimate filmate, rotunde, cu diametrul de 8,1 mm și înălțimea de 3,2 mm, de culoare albă.

Losartan Arena 100 mg comprimate filmate
Comprimate filmate oblongi, cu lățimea de aproximativ 7,7 mm, lungimea de aproximativ 19,3 mm și înălțimea de aproximativ 4,8 mm, de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Tratatamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți, copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani.
- Tratatamentul bolii renale la pacienți cu hipertensiune arterială și diabet zaharat de tip 2, cu proteinurie $\geq 0,5$ g/zi, ca parte a unui tratament antihipertensiv.
- Tratatamentul insuficienței cardiace cronice (la pacienții ≥ 60 ani), atunci când tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) nu este considerat adecvat din cauza incompatibilității, în special datorită tusei sau din cauza contraindicației. Pacienții cu insuficiență cardiacă care au fost stabilizați prin tratament cu un inhibitor al ECA nu trebuie să înlocuiască acest tratament cu terapia cu losartan. Pacienții trebuie să aibă fracția de ejeție a ventriculului stâng $\leq 40\%$ și trebuie să fie stabilizați sub tratamentul insuficienței cardiace cronice.
- Reducerea riscului de accident vascular cerebral la pacienții hipertensivi cu hipertrofie ventriculară stângă documentată prin ECG (vezi pct. 5.1 Studiul LIFE, Rasă).

Vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Comprimatele Losartan Arena trebuie înghițite întregi, cu un pahar cu apă. Losartan Arena poate fi administrat cu sau fără alimente.

Hipertensiune arterială

Pentru majoritatea pacienților doza inițială uzuală și doza de întreținere este de 50 mg o dată pe zi. Efectul antihipertensiv maxim este atins la 3-6 săptămâni după inițierea tratamentului. Unii pacienți pot obține un beneficiu suplimentar prin creșterea dozei la 100 mg o dată pe zi (dimineața). Losartan Arena poate fi administrat în asociere cu alte medicamente antihipertensive, în special cu diuretice (de exemplu hidroclorotiazidă).

Pacienți hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 și proteinurie $\geq 0,5$ g/zi

Doza inițială uzuală este de 50 mg o dată pe zi. În funcție de efectul asupra tensiunii arteriale, doza poate fi crescută la 100 mg o dată pe zi, la o lună după inițierea tratamentului. Losartan Arena poate fi administrat în asociere cu alte medicamente antihipertensive (de exemplu diuretice, blocante ale canalelor de calciu, blocante ale receptorilor alfa sau beta-adrenergici și medicamente cu acțiune centrală) precum și în asociere cu insulină sau medicamente antidiabetice orale utilizate în mod frecvent (de exemplu sulfonilureice, glitazone și inhibitori de glucozidază).

Insuficiența cardiacă

Doza inițială uzuală de losartan la pacienții cu insuficiență cardiacă este de 12,5 mg o dată pe zi. În general, doza trebuie crescută la intervale de o săptămână (de exemplu 12,5 mg zilnic, 25 mg zilnic, 50 mg zilnic, 100 mg zilnic până la doza maximă de 150 mg o dată pe zi), în funcție de toleranța pacientului.

Pentru doze care nu pot fi obținute cu Losartan Arena, se recomandă utilizarea altor medicamente care conțin losartan.

Reducerea riscului de accident vascular cerebral la pacienții hipertensivi cu hipertrofie ventriculară stângă confirmată ECG

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

Grupe speciale de pacienți

Utilizarea la pacienții cu depleție a volumului intravascular

La pacienții cu depleție a volumului intravascular (de exemplu cei tratați cu doze mari de diuretice) trebuie luată în considerare o doză de inițiere a tratamentului de 25 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4).

Utilizarea la pacienții cu insuficiență renală și pacienți care efectuează ședințe de hemodializă

La pacienții cu insuficiență renală și la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă nu este necesară ajustarea dozei inițiale.

Utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică

În cazul pacienților cu antecedente de insuficiență hepatică trebuie luată în considerare administrarea unei doze mai mici. Nu există experiență privind tratamentul la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Prin urmare, losartanul este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți

Există date limitate în ceea ce privește eficacitatea și siguranța administrării losartanului în tratamentul hipertensiunii arteriale la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 6-16 ani (vezi pct. 5.1) Sunt disponibile date farmacocinetice limitate la copiii hipertensivi cu vârsta peste o lună (vezi pct. 5.2).

Pentru pacienții care pot înghiți comprimate, cu greutatea >20 și <50 kg, doza recomandată este de 25 mg o dată pe zi (în cazuri excepționale, doza poate fi crescută până la maxim 50 mg o dată pe zi). Doza trebuie ajustată în funcție de răspunsul terapeutic.

La pacienții cu greutate > 50 kg, doza uzuală este 50 mg o dată pe zi. În cazuri excepționale, doza poate fi crescută la maximum 100 mg o dată pe zi. Dozele zilnice de peste 1,4 mg/kg (sau peste 100 mg zilnic) zilnic nu au fost studiate la copiii și adolescenții.

Losartanul nu este recomandat la copiii cu vârsta sub 6 ani, deoarece nu sunt disponibile date suficiente privind utilizarea la această grupă de pacienți.

Losartanul nu este recomandat la copiii și adolescenții cu rata de filtrare glomerulară < 30 ml/ min / 1,73 m², deoarece nu sunt disponibile date (vezi și pct. 4.4).

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

Utilizarea la vârstnici

Deși la pacienții cu vârsta peste 75 ani ar trebui luată în considerare începerea tratamentului cu doze de 25 mg, ajustarea dozei nu este necesară, în general, la acești pacienți.

Vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.”

Hipersensibilitate

Angioedem. Pacienții cu angioedem în antecedente (edem al feței, buzelor, faringelui și/sau limbii) trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.8).

Hipotensiune arterială și dezechilibru hidroelectrolitic

Hipotensiunea arterială simptomatică, în special după administrarea primei doze și după creșterea dozei, poate să apară la pacienții cu depleție de volum și/sau sodiu determinate de tratament susținut cu diuretice,

dietă cu restricție de sare, diaree sau vărsături. Aceste afecțiuni trebuie corectate înaintea administrării Losartan Arena sau trebuie utilizată o doză de inițiere mai mică (vezi pct. 4.2). Aceasta se aplică și în cazul copiilor și adolescenților cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani.

Dezechilibru electrolitic

La pacienții cu insuficiență renală, cu sau fără diabet zaharat, dezechilibrele electrolitice se întâlnesc frecvent 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). Prin urmare, concentrațiile plasmatiche ale potasiului precum și clearance-ul creatininei trebuie monitorizate cu atenție, în special la pacienții cu insuficiență cardiacă și cu un clearance al creatininei cuprins între 30-50 ml/ min.

Nu este recomandată utilizarea concomitentă de losartan și diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu și substituenți de sare alimentară care conțin potasiu (vezi pct. 4.5).

Insuficiență hepatică

Pe baza datelor de farmacocinetică ce demonstrează creșteri semnificative ale concentrațiilor plasmatiche 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 experiență terapeutică la pacienții cu insuficiență hepatică severă. De aceea, losartanul este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

De asemenea, losartanul nu este recomandat la copii și adolescenți 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 special la pacienții a căror funcție renală este dependentă de sistemul renină-angiotensină-aldosteron, cum sunt cei cu insuficiență cardiacă severă sau disfuncție renală preexistentă). Similar altor medicamente care influențează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, la pacienții cu stenoză bilaterală de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic au fost raportate, de asemenea, creșteri ale uremiei și creatininei serice; 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 stenoză de arteră renală pe rinichi unic.

Utilizarea la copii și adolescenți cu insuficiență renală

Losartanul nu este recomandat la copii și adolescenți cu rata de filtrare glomerulară $< 30 \text{ ml/ min/1,73 m}^2$ deoarece nu sunt disponibile date (vezi și pct. 4.2).

Funcția renală trebuie monitorizată periodic în timpul tratamentului cu losartan, deoarece se poate deteriora.

Acest lucru este valabil în special când losartanul este administrat în prezența altor afecțiuni (febră, deshidratare) care pot duce la deteriorarea funcției renale.

S-a observat că utilizarea concomitentă de losartan și inhibitori ai ECA deteriorează funcția renală. Prin urmare, utilizarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct.4.5).

Transplant renal

Nu există experiență la pacienții la care s-a efectuat recent un transplant renal.

Hiperaldosteronism primar

În general, pacienții cu aldosteronism primar nu răspund la administrarea de medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. Prin urmare, utilizarea losartanului nu este recomandată la acești pacienți.

Boală coronariană și boală cerebrovasculară

Ca în cazul oricărui medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică și boală vasculară cerebrală poate duce la infarct miocardic acut sau accident vascular cerebral.

Insuficiență cardiacă

Ca în cazul altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, la pacienții cu insuficiență cardiacă, cu sau fără insuficiență renală asociată, există risc de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală (deseori acută).

Nu există experiență terapeutică suficientă privind administrarea losartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă asociată cu insuficiență renală severă, la pacienții cu insuficiență cardiacă severă (clasa IV NYHA) precum și la pacienții cu insuficiență cardiacă și aritmii cardiace simptomatice care pot pune viața în pericol. Prin urmare, losartanul trebuie utilizat cu precauție la aceste grupuri de pacienți. Asocierea de losartan și betablocant trebuie utilizată cu precauție (vezi pct. 5.1).

Stenoză de valvă mitrală și aortică, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Ca în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă precauție deosebită la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Excipienți

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

Sarcina

Tratamentul cu losartan nu trebuie început în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu losartan este considerată esențială, la pacientele care intenționează să rămână gravide se recomandă înlocuirea tratamentului antihipertensiv cu medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în sarcină. Când sarcina este diagnosticată, tratamentul cu losartan trebuie întrerupt imediat și, dacă este adecvat, trebuie început tratamentul alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Alte atenționări și precauții

Așa cum s-a observat în cazul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, losartanul și ceilalți antagoniști ai angiotensinei aparent sunt mai puțin eficienți în scăderea tensiunii arteriale la persoanele aparținând rasei negre, comparativ cu celelalte rase, posibil datorită unei prevalențe mai mari a valorilor scăzute ale concentrațiilor plasmaticice ale reninei în rândul populației hipertensive aparținând rasei negre.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenilui, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Alte medicamente antihipertensive pot crește acțiunea hipotensivă a losartanului. Utilizarea concomitentă cu alte medicamente care pot induce ca reacție adversă scăderea tensiunii arteriale (antidepresive triciclice, antipsihotice, baclofen, amifostin), poate crește riscul de hipotensiune arterială.

Losartanul este metabolizat predominant pe calea citocromului P450 (CYP) 2C9 în metabolitul activ carboxiacid. Într-un studiu clinic s-a constatat că fluconazolul (inhibitor al CYP2C9) scade expunerea la

metabolitul activ cu aproximativ 50%. S-a observat că administrarea concomitentă de losartan cu rifampicină (inductor al enzimelor de metabolizare) a determinat o reducere cu 40% a concentrației plasmatice a metabolitului activ. Relevanța clinică a acestui efect nu este cunoscută. În cazul tratamentului concomitent cu fluvastatină (inhibitor slab al CYP2C9) nu s-a constatat nicio diferență privind expunerea.

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 valorile potasiului (de exemplu heparină), suplimente de potasiu sau substituenți de sare alimentară care conțin potasiu poate duce la creșterea potasemiei. Administrarea concomitentă nu este recomandată.

În timpul administrării concomitente a litiului cu inhibitori ai ECA au fost raportate creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice ale litiului și toxicității acestuia. Cazuri foarte rare au fost, de asemenea, raportate la administrarea de antagoniști ai receptorilor de angiotensină II. Administrarea concomitentă a litiului cu losartan trebuie realizată cu prudență. În cazul în care această asociere se dovedește a fi esențială, în timpul utilizării concomitente se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale litiului.

În cazul în care antagoniștii de angiotensină II sunt administrați simultan cu medicamente AINS (de exemplu inhibitori selectivi de COX-2, acid acetilsalicilic în doze antiinflamatoare și AINS non-selective), efectul antihipertensiv poate fi atenuat. Utilizarea concomitentă de antagoniști ai angiotensinei II sau diuretice și AINS poate duce la creșterea riscului de deteriorare a funcției renale, inclusiv posibilă insuficiență renală acută, și o creștere a potasiului seric, în special la pacienții cu insuficiență renală preexistentă. Asocierea trebuie administrată cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după începerea tratamentului concomitent, și periodic după aceea.

Blocada dublă (de exemplu prin adăugarea unui inhibitor ECA la tratamentul cu un antagonist al receptorilor de angiotensină II) trebuie limitată la cazuri individuale, bine definite, la care se va monitoriza atent funcția renală. Anumite studii au arătat că la pacienții cu boală aterosclerotică cunoscută, insuficiență cardiacă sau cu diabet zaharat cu afectare de organe țintă, blocarea dublă a sistemului renină- angiotensină- aldosteron este asociată cu o frecvență mai mare a hipotensiunii arteriale, sincopei, hiperpotasemiei și a modificărilor funcției renale (incluzând insuficiență renală acută) comparativ cu utilizarea unui singur medicament inhibitor al sistemului renină- angiotensină- aldosteron.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu este recomandată utilizarea losartanului în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea losartanului este contraindicată în timpul trimestrelor al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Datele epidemiologice privind riscul de teratogenitate ca urmare a expunerii la inhibitori de ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. Deși nu există date epidemiologice controlate cu privire la riscul administrării de inhibitori ai receptorilor angiotensinei II (antagoniști ai receptorilor de angiotensină II), pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu blocante ale receptorilor de angiotensină (BRA) este considerată esențială, la pacientele care intenționează să devină gravide se recomandă trecerea la un tratament antihipertensiv alternativ cu medicamente care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în sarcină. Când sarcina este diagnosticată, tratamentul cu losartan trebuie întrerupt imediat și, dacă este adecvat, trebuie început tratamentul alternativ.

Se cunoaște faptul că expunerea la tratamentul cu losartan în timpul trimestrelor al doilea și al treilea de sarcină induce fetotoxicitate la om (funcție renală scăzută, oligohidramnios, întârziere a osificării craniene) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi și pct. 5.3). Dacă expunerea la losartan a avut loc din trimestrul al doilea de sarcină, se recomandă verificarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Copiii ale căror mame au utilizat losartan trebuie monitorizați cu atenție în ceea ce privește apariția hipertensiunii arteriale (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Deoarece nu sunt informații disponibile referitoare la utilizarea losartanului în timpul alăptării, nu se recomandă utilizarea de losartan și sunt de preferat tratamente alternative, cu un profil de siguranță bine cunoscut în timpul alăptării, mai ales în cazul nou-născuților sau a prematurilor.

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 special la inițierea tratamentului sau la creșterea dozei, pot să apară, ocazional, amețeli sau somnolență.

4.8 Reacții adverse

Losartanul a fost evaluat în studiile clinice după cum urmează:

- Într-un studiu clinic controlat pentru hipertensiune arterială esențială, ce a inclus peste 3000 de pacienți adulți cu vârsta de 18 ani și peste 18 ani.
- Într-un studiu clinic controlat efectuat la 177 pacienți cu hipertensiune arterială, copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani
- Într-un studiu clinic controlat ce a inclus peste 9000 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 55 și 80 de ani, cu hipertrofie ventriculară stângă (vezi studiul clinic RENAAL, punctul 5.1)
- În studiile clinice controlate ce a inclus peste 7700 de pacienți adulți cu insuficiență cardiacă cronică (vezi studiul clinic RENAAL, punctul 5.1)
- Într-un studiu clinic controlat ce a inclus peste 1500 de pacienți cu diabet zaharat tip 2 și proteinurie, cu vârsta 31 de ani și peste 31 de ani (vezi studiul clinic RENAAL, punctul 5.1)

În aceste studii clinice cel mai frecvent eveniment 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 ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1. Frecvența reacțiilor adverse identificate din studiile clinice placebo-controlate și din experiența de după punerea pe piață

Reacții adverse	Frecvența reacțiilor adverse în funcție de indicație				Altele
	Hipertensiune arterială	Pacienți hipertensivi cu hipertrofie ventriculară stângă	Insuficiență cardiacă cronică	Hipertensiune și diabet zaharat de tip 2 cu insuficiență renală	
Tulburări hematologice și limfatice					
anemie			frecvente		cu frecvență necunoscută
trombocitopenie					cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar					
reacții de					rare

hipersensibilitate, reacții anafilactice, angioedem* și vasculită**					
Tulburări metabolice și de nutriție					
hiperpotasemie	frecvente		mai puțin frecvente†	frecvente‡	
hiponatremie					cu frecvență necunoscută
hipoglicemie				frecvente	
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				
parestezii			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 cerebro-vascular			rare		
Tulburări vasculare					
hipotensiune arterială ortostatică (incluzând efectele legate de doză) ¹	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		cu frecvență

			frecvente		necunoscută
greață			mai puțin frecvente		
vărsături			mai puțin frecvente		
Tulburări hepatobiliare					
pancreatită					cu frecvență necunoscută
hepatită					rare
modificări ale funcției hepatice					cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat					
urticarie			mai puțin frecvente		cu frecvență necunoscută
prurit			mai puțin frecvente		cu frecvență necunoscută
erupții cutanate tranzitorii	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	
oboseală	mai puțin frecvente	frecvente	mai puțin frecvente	frecvente	
edeme	mai puțin frecvente				
stare de rău					cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice					
creșterea alanin- aminotransferazei (ALT)§	rare				
creșterea ureei sanguine, creatininei serice și potasiului seric			frecvente		

*Incluzând umflarea laringelui, glotei, feței, buzelor, faringelui și/sau limbii (determinând obstrucția căilor aeriene); la unii dintre acești pacienți angioedemul a fost raportat în trecut în legătură cu administrarea altor medicamente, inclusiv inhibitori ai ECA

**Incluzând Purpura Henoch-Schonlein

†Mai ales la pacienți cu depleție intravasculară, de exemplu pacienți cu insuficiență cardiacă severă sau sub tratament cu doze mari de diuretice

†Frecvente la pacienții care primesc 150 mg de losartan în loc de 50 mg

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

§De obicei rezolvată după întreruperea tratamentului

Următoarele reacții adverse suplimentare au apărut mai frecvent la pacienții care au primit losartan față de placebo (cu frecvență necunoscută): durere de spate, infecție de tract urinar, simptome asemănătoare gripei, anemie, sincopă, palpitații, hipotensiune arterială ortostatică și diaree.

Tulburări renale și ale căilor urinare:

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

Copii și adolescenți

Profilul reacțiilor adverse la copii și adolescenți pare să fie similar celui observat la pacienții adulți.

Datele cu privire la copii și adolescenți sunt limitate.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România.

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptomele intoxicației

Până în prezent nu există experiență în ceea ce privește supradozajul la om. Cele mai probabile simptome, depinzând de gradul supradozajului, sunt hipotensiune arterială și tahicardie. Bradicardia poate apărea prin stimulare parasimpatomimetică (vagală).

Tratamentul intoxicației

Dacă apare hipotensiune arterială simptomatică, trebuie instituit tratament de susținere a funcțiilor vitale. Măsurile terapeutice depind de timpul scurs de la ingestie și de severitatea simptomelor. Stabilizarea sistemului circulator trebuie realizată cu prioritate. După ingestia orală este indicată administrarea unei doze suficiente de cărbune activat. Ulterior, trebuie asigurată monitorizarea atentă a funcțiilor vitale. Dacă este necesar, parametrii vitali trebuie corecți.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai receptorilor de angiotensină II, codul ATC: C09CA01

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

Angiotensina II, un vasoconstrictor puternic, este principalul hormon activ al sistemului renină/angiotensină și un factor important în fiziopatologia hipertensiunii arteriale. Angiotensina II se leagă de receptorul AT₁ care se găsește în multe țesuturi (de exemplu musculatura netedă vasculară, glanda suprarenală, rinichi și inimă) și exercită numeroase acțiuni biologice importante, inclusiv vasoconstricția și eliberarea de aldosteron. De asemenea, angiotensina II stimulează proliferarea celulelor musculare netede.

Losartanul blochează în mod selectiv receptorul AT₁. Losartanul și metabolitul său activ farmacologic, acidul carboxilic E-3174, blochează *in vitro* și *in vivo* toate acțiunile angiotensinei II relevante din punct de vedere fiziologic, indiferent de sursă sau de calea de sinteză.

Losartanul nu prezintă un efect agonist și nici nu blochează alți receptori hormonal sau canale ionice importante pentru reglarea cardiovasculară. Mai mult decât atât, losartanul nu inhibă ECA (kininaza II), enzima care degradează bradikinina. În consecință, nu se înregistrează potențarea reacțiilor adverse mediate de bradikinină.

În timpul administrării de losartan, suprimarea feedback-ului negativ al angiotensinei II asupra secreției de renină, duce la creșterea activității reninei plasmatice (ARP). Creșterea ARP duce la creșterea concentrațiilor angiotensinei II în plasmă. Chiar în condițiile acestor creșteri, acțiunea antihipertensivă și scăderea concentrației plasmatice de aldosteron sunt menținute, indicând blocarea eficace a receptorului angiotensinei II. După întreruperea administrării de losartan, valorile ARP și angiotensinei II au scăzut până la valorile inițiale în trei zile.

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

Studii clinice la pacienți cu hipertensiune arterială

În studiile clinice controlate, administrarea losartanului o dată pe zi la pacienți cu hipertensiune arterială esențială ușoară până la moderată a determinat scăderi semnificative statistic ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice. Măsurarea tensiunii arteriale la 24 ore după administrarea dozei, comparativ cu măsurarea la 5-6 ore după administrarea dozei a demonstrat scăderea tensiunii arteriale pe o perioadă de 24 ore; ritmul natural diurn a fost păstrat. Scăderea tensiunii arteriale la sfârșitul perioadei dinaintea administrării următoarei doze a fost 70-80% din efectul observat la 5-6 ore după administrarea dozei.

Întreruperea tratamentului cu losartan la pacienții hipertensivi nu a determinat o creștere brutală a tensiunii arteriale (efect rebound). În pofida scăderii semnificative a tensiunii arteriale, administrarea de losartan nu a avut efect semnificativ clinic asupra frecvenței cardiace.

Eficacitatea losartanului este similară la bărbați și femei, precum și la pacienții hipertensivi mai tineri (cu vârsta sub 65 ani) și cei vârstnici.

Studiul LIFE

Studiul LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) a fost un studiu clinic randomizat, triplu-orb, controlat cu un comparator activ, efectuat la 9193 pacienți hipertensivi cu vârsta cuprinsă între 55 și 80 ani, cu hipertrofie ventriculară stângă documentată ECG. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra losartan 50 mg o dată pe zi sau atenolol 50 mg o dată pe zi. În cazul în care tensiunea arterială țintă (<140/90 mm Hg) nu a fost atinsă, inițial s-a adăugat la tratament hidroclorotiazidă (12,5 mg) și, dacă a fost necesar, s-a crescut ulterior doza de losartan sau de atenolol la 100 mg o dată pe zi. Dacă a fost necesar pentru a atinge tensiunea arterială 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. La pacienții care au atins criteriul principal final de evaluare compus, tratamentul cu losartan a determinat reducerea riscului cu 13% ($p=0,021$, interval de încredere 95% 0,77-0,98) comparativ cu atenololul. Aceasta a fost atribuită în principal unei reduceri a incidenței accidentului vascular cerebral. Tratamentul cu losartan a redus riscul de accident vascular cerebral cu 25%, comparativ cu atenololul ($p=0,001$, 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, riscul de a prezenta criteriul principal final de evaluare compus, cum ar fi un eveniment cardiovascular (de exemplu infarct cardiac, deces de cauză cardiovasculară) și în special accident vascular cerebral, a fost mai mare la pacienții aparținând rasei negre tratați cu losartan, comparativ cu pacienții aparținând rasei negre tratați cu atenolol. Prin urmare, rezultatele cu privire la morbiditatea/mortalitatea cardiovasculară observate în cadrul studiului LIFE, în cazul administrării de losartan comparativ cu administrarea de atenolol, nu se aplică la pacienții aparținând rasei negre cu hipertensiune arterială și hipertrofie ventriculară stângă.

Studiul RENAAL

Studiul clinic RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) 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 să demonstreze efectul nefroprotector al losartanului potasic, pe lângă beneficiul de scădere a tensiunii arteriale.

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

Investigatorii au fost instruiți să crească doza medicamentului din studiu la 100 mg o dată pe zi, dacă este necesar; 72% dintre pacienți au fost tratați cu doza zilnică de 100 mg, pe majoritatea perioadei de studiu. Utilizarea altor medicamente antihipertensive (diuretice, blocante ale canalelor de calciu, blocante ale receptorilor alfa sau beta-adrenergici și, de asemenea, medicamente antihipertensive cu acțiune centrală) a fost permisă în ambele grupuri sub formă de tratament adăugat, în funcție de necesitate. Pacienții au fost urmăriți pentru o perioadă de până la 4,6 ani (în medie 3,4 ani).

Criteriul principal final compus de evaluare al studiului a fost reprezentat de dublarea creatininemiei, insuficiența renală în stadiul terminal (necesitate de dializă sau transplant) sau deces.

Rezultatele au arătat că tratamentul cu losartan (327 evenimente), comparativ cu administrarea placebo (359 evenimente), a determinat o reducere a riscului cu 16,1% ($p=0,022$) la pacienții care au atins criteriul principal final compus de evaluare. Pentru următoarele componente individuale și combinate ale criteriului 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 stadiul 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 creatininemiei sau insuficiența renală în stadiu terminal cu 21,0% ($p=0,01$).

Rata mortalității generale nu a fost diferită în mod semnificativ între cele două grupuri de tratament.

În acest studiu clinic, losartanul a fost în general bine tolerat, după cum arată incidența întreruperilor tratamentului din cauza reacțiilor adverse, care a fost comparabilă cu cea din grupul la care s-a administrat placebo.

Studiul HEAAL

Studiul HEAAL (Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) a fost un studiu clinic controlat ce a inclus 3834 pacienți cu vârsta cuprinsă între 18 și 98 de ani cu insuficiență cardiacă (clasa II-IV NYHA), care nu au tolerat tratamentul cu inhibitori ai ECA. Pacienții au fost randomizați să fie

tratați cu losartan 50 mg o dată pe zi sau losartan 150 mg, urmând și terapia convențională ce exclude inhibitorii ECA.

Pacienții au fost urmăriți pe o perioadă de peste 4 ani (în medie 4,7 ani). Criteriul principal final compus de evaluare al studiului a fost reprezentat de toate cauzele de mortalitate sau spitalizare pentru insuficiența cardiacă.

Rezultatele au arătat că tratamentul cu doza de losartan 150 mg (828 evenimente), comparativ cu administrarea dozei de losartan 50 mg (889 evenimente) a determinat reducerea cu 10,1% a riscului ($p=0,027$, interval de încredere 95%= 0,82-0,99) în rândul pacienților care au atins criteriul principal final compus. Aceasta a fost în principal atribuită reducerii incidenței spitalizării pentru insuficiența cardiacă. Tratamentul cu doza de losartan 150 mg a redus riscul spitalizării pentru insuficiența cardiacă cu 13,5%, comparativ cu administrarea dozei de losartan 50 mg ($p=0,025$, interval de încredere 95% 0,76-0,98). Frecvența tuturor cauzelor de mortalitate nu a fost semnificativ diferită între grupurile de tratament. Insuficiența renală, hipotensiunea arterială și hiperpotasemia au fost mai frecvente în grupul de tratament cu doza de losartan 150 mg comparativ cu grupul la care s-a administrat doza de losartan 50 mg, dar aceste reacții adverse nu au determinat întreruperea mult mai frecventă a tratamentului în grupul la care s-a utilizat doza de 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 cardiacă (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 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 clinic ELITE II administrarea dozei de losartan 50 mg o dată pe zi (doza inițială de 12,5 mg, crescută la 25 mg și apoi la 50 mg o dată pe zi) a fost comparată cu administrarea dozei de captopril 50 mg de trei ori pe zi (doza inițială de 12,5 mg, crescută la 25 mg și apoi la 50 mg de trei ori pe zi). Criteriul principal final de evaluare al acestui studiu prospectiv a fost mortalitatea generală.

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

În ambele studii clinice controlate cu comparator activ (nu au fost controlate cu placebo), efectuate la pacienți cu insuficiență cardiacă, tolerabilitatea losartanului a fost superioară celei a captoprilului, evaluată printr-o incidență semnificativ mai mică a întreruperilor tratamentului din cauza reacțiilor adverse și printr-o incidență semnificativ mai mică a tusei.

În studiul ELITE II s-a observat o creștere a mortalității în cadrul unui mic subgrup (22% din toți pacienții cu insuficiență cardiacă) care a urmat un tratament inițial cu betablocante.

Copii și adolescenți

Hipertensiunea arterială la copii și adolescenți

Efectul antihipertensiv al losartanului a fost stabilit într-un studiu clinic efectuat la 177 pacienți hipertensivi copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, cu greutate > 20 kg și o rată de filtrare glomerulară > 30 ml/min/1,73 m². Pacienților cu greutatea > 20 kg și < 50 kg li s-a administrat losartan în doze de 2,5 mg, 25 mg sau 50 mg pe zi, iar pacienților cu greutatea > 50 kg li s-a administrat losartan în doze de 5 mg, 50 mg sau 100 mg pe zi. La sfârșitul celor trei săptămâni, administrarea losartanului o dată pe zi a determinat scăderea tensiunii arteriale într-un mod dependent de doză.

În general, a existat un răspuns în funcție de doză. Relația dintre doză și răspuns a devenit evidentă la

grupul tratat cu doze mici, comparativ cu grupul tratat cu doze medii (perioada I: -6,2 mmHg comparativ cu -11,65 mmHg), dar a fost atenuată la compararea grupului tratat cu doze medii cu cel tratat cu doze mai mari (perioada I: -11,65 mmHg comparativ cu -12,21 mmHg). Cele mai mici doze studiate, 2,5 mg și 5 mg, corespunzând unei doze zilnice medii de 0,07 mg/kg, nu au determinat eficacitate antihipertensivă uniformă. Aceste rezultate au fost confirmate în timpul perioadei II a studiului, atunci când pacienții au fost randomizați, după trei săptămâni de tratament, să continue terapia cu losartan sau să li administreze placebo. Diferența creșterii tensiunii arteriale comparativ cu placebo a fost mai mare la grupul tratat cu doze medii (6,70 mmHg la doza medie comparativ cu 5,38 mmHg la doza mai mare). În fiecare grup, creșterea tensiunii arteriale diastolice a fost identică la pacienții la care s-a administrat placebo și la cei la care s-a continuat administrarea de losartan în cea mai mică doză, sugerând încă o dată faptul că cea mai mică doză din fiecare grup nu a avut un efect antihipertensiv semnificativ.

Nu au fost studiate efectele pe termen lung ale losartanului asupra creșterii, pubertății și dezvoltării generale. De asemenea, nu a fost stabilită eficacitatea pe termen lung a tratamentului antihipertensiv efectuat cu losartan la copii și adolescenți, în ceea ce privește reducerea morbidității și mortalității de cauză cardiovasculară.

Efectul losartanului asupra proteinuriei a fost evaluat într-un studiu clinic cu durata de 12 săptămâni, controlat cu placebo și cu comparator activ (amlodipină), efectuat la copii și adolescenți hipertensivi (N=60) și normotensivi (N=246) cu proteinurie. Proteinuria a fost definită ca raport între proteinele urinare și creatinina $\geq 0,3$. Pacienții hipertensivi (cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani) au fost randomizați pentru a li se administra fie losartan potasic (n=30) fie amlodipină (n=30). Pacienții normotensivi (cu vârsta cuprinsă între 1 și 18 ani) au fost randomizați pentru a li se administra fie losartan potasic (n=122) fie placebo (n=124). Losartanul potasic a fost administrat în doze de 0,7 mg/kg până la 1,4 mg/kg (până la doza maximă de 100 mg pe zi). Amlodipina a fost administrată în doze de 0,05 mg/kg până la 0,2 mg/kg (până la doza maximă de 5 mg pe zi).

După 12 săptămâni de tratament, pacienții tratați cu losartan potasic au prezentat o reducere a proteinuriei de la valoarea de bază, semnificativă statistic, de 36% față de creșterea cu 1% în grupurile la care s-a administrat placebo/amlodipină ($p \leq 0,001$). Pacienții hipertensivi tratați cu losartan potasic au prezentat o reducere a proteinuriei de la valoarea de bază de -41.5% (ÎI 95% -29.9;-51.1) față de +2.4% (ÎI 95% -22.2;14.1) în grupul tratat cu amlodipină. Scăderea atât a tensiunii arteriale sistolice, cât și a celei diastolice a fost mai mare în grupul tratat cu losartan potasic (5.5/-3.8 mmHg) comparativ cu grupul tratat cu amlodipină (-0.1/+0.8 mm Hg). La copiii și adolescenții normotensivi a fost observată o scădere ușoară a tensiunii arteriale la grupul tratat cu losartan (-3,7/-3,4 mmHg) comparativ cu placebo. Nu a fost observată o corelație semnificativă între scăderea proteinuriei și a tensiunii arteriale, cu toate acestea este posibil ca scăderea tensiunii arteriale să fie parțial responsabilă de scăderea proteinuriei în grupul tratat cu losartan potasic. Efectele pe termen lung ale scăderii proteinuriei la copii și adolescenți nu au fost studiate.

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

5.2 Proprietăți farmacinetice

Absorbție

După administrarea orală, losartanul este bine absorbit și este metabolizat la nivelul primului pasaj hepatic, rezultând 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, 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 conversie minimă a losartanului în metabolitul său activ.

În plus față 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, respectiv de 50 ml/min. Clearance-ul renal al losartanului și al metabolitului său activ este de aproximativ 74 ml/min, 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 este liniară în cazul administrării orale de losartan potasic în doze 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, respectiv, 6-9 ore. În cazul 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.

La om, după administrarea unei doze orale/intravenoase de losartan marcat radioactiv ^{14}C , aproximativ 35%/43% din radioactivitate se regăsește în urină și 58%/50% în materiile fecale.

Grupe speciale de pacienți

Concentrațiile plasmatice ale losartanului și ale metabolitului său activ observate la pacienți hipertensivi vârstnici nu diferă în mod esențial față de cele observate la pacienți hipertensivi tineri.

La pacienți hipertensivi de sex feminin, concentrațiile plasmatice ale losartanului au fost de până la două ori mai mari comparativ cu pacienții hipertensivi de sex masculin, în timp ce concentrațiile plasmatice ale metabolitului activ nu au fost diferite 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 sugari, copii și adolescenți

Farmacocinetica losartanului a fost studiată la 50 pacienți hipertensivi copii cu vârsta > 1 lună până la < 16 ani, după administrarea orală a unei doze zilnice de losartan de aproximativ 0,54 până la 0,77 mg/kg (doze medii).

Rezultatele au arătat că losartanul este transformat în metabolitul său activ la toate grupele de vârstă. Rezultatele au arătat că parametrii farmacocinetici ai losartanului după administrare orală sunt, în general, asemănători la sugari și copii mici, copii preșcolari, copii de vârstă școlară și adolescenți. Parametrii farmacocinetici pentru metabolit diferă într-o mai mare măsură între grupele de vârstă. La compararea copiilor preșcolari cu adolescenții, aceste diferențe au devenit semnificative din punct de vedere statistic. Comparativ, expunerea la sugari și copii mici a fost mai mare.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om, pe baza studiilor specifice de farmacologie generală, genotoxicitate și potențial carcinogen. În studiile de toxicitate cu doze repetate, administrarea de losartan a determinat o scădere a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit), o creștere a uremiei, o scădere a greutatei inimii (fără o corelație histologică) și modificări gastro-intestinale (leziuni ale mucoasei, ulcerații, eroziuni, hemoragii). Similar altor substanțe care influențează în mod direct sistemul renină-angiotensină, s-a demonstrat că losartanul induce reacții adverse asupra dezvoltării fetale în stadiile finale ale gestației, determinând moarte fetală și malformații.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat 150 mesh
Celuloză microcristalină PH-102
Amidon de porumb pregelatinizat
Stearat de magneziu
Croscarmeloză sodică

Film:

Opadry II OY-LS-28908(alb):
Dioxid de titan (E 171)
Lactoză monohidrat

Macrogol
Hipromeloză

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere din PVC-PE-PVDC alb, opac /Al a câte 10 comprimate filmate.

Cutie cu 5 blistere din PVC-PE-PVDC alb, opac /Al a câte 10 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ARENA GROUP S.A

Str. Ștefan Mihăileanu, nr 31, sector 2, București, cod 024022, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12627/2019/01-02

12628/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.