

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Talosan 50 mg comprimate filmate

Talosan 100 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Talosan 50 mg

Fiecare comprimat filmat conține losartan potasic 50 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză anhidră 30,980 mg

Talosan 100 mg

Fiecare comprimat filmat conține losartan potasic 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză anhidră 61,960 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Talosan 50 mg

Comprimate filmate albe sau aproape albe, rotunde, biconvexe, marcate cu "L3" pe una dintre fețe.

Talosan 100 mg

Comprimate filmate albe sau aproape albe, rotunde, biconvexe, marcate cu "L4" pe una dintre fețe.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

- Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți, copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 – 18 ani (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).
- Tratamentul bolii renale la pacienți adulți cu hipertensiune arterială și diabet zaharat de 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 pacienți adulți, atunci când tratamentul cu inhibitori ai ECA nu este considerat adecvat datorită incompatibilității, în special datorită tusei, sau contraindicației. Pacienții cu insuficiență cardiacă care au fost stabiliți sub tratament cu un inhibitor al ECA nu trebuie să înlocuiască acest tratament cu losartan. Pacienții trebuie să prezinte o fracție de ejeție a ventriculului stâng  $\leq 40\%$  și trebuie să fie stabiliți sub tratamentul insuficienței cardiace cronice (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

- Reducerea riscului de accident vascular cerebral la pacienți hipertensivi adulți cu hipertrofie ventriculară stângă documentată prin EKG (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

### Hipertensiune arterială

Pentru majoritatea pacienților doza uzuală de atac și 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).

Talosan poate fi administrat în asociere cu alte medicamente antihipertensive, în special cu diuretice (de exemplu hidroclorotiazidă) (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

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

Doza uzuală de atac 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, începând de la o lună după inițierea tratamentului. Talosan 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 alte medicamente antidiabetice orale utilizate în mod frecvent (de exemplu sulfonilureice, glitazone și inhibitori de glucozidază) (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

### Insuficiență cardiacă

Doza uzuală de atac a Talosan la pacienții cu insuficiență cardiacă este de 12,5 mg o dată pe zi. În general, doza trebuie crescută la intervale săptămânale (de exemplu 12,5 mg zilnic, 25 mg zilnic, 50 mg zilnic, 100 mg zilnic, până la doza maximă zilnică de 150 mg), în funcție de toleranța pacientului (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

### Reducerea riscului de accident vascular cerebral la pacienți hipertensivi cu hipertrofie ventriculară stângă documentată prin EKG

Doza uzuală de atac este de 50 mg Talosan o dată pe zi. În funcție de efectul asupra tensiunii arteriale, trebuie adăugată o doză mică de hidroclorotiazidă și/sau doza de Talosan trebuie crescută la 100 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

### Grupe speciale de populație

#### Utilizarea la pacienți cu depleție a volumului intravascular:

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

#### Utilizarea la pacienți cu insuficiență renală și pacienți hemodializați:

La pacienți cu insuficiență renală și la pacienți hemodializați nu este necesară ajustarea dozei inițiale.

#### Utilizarea la pacienți 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 pacienți cu insuficiență hepatică severă. De aceea losartanul este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3 și 4.4).

## Copii și adolescenți

### *Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și mai puțin de 6 ani*

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării losartanului la copiii cu vârsta între 6 luni și mai puțin de 6 ani. Datele disponibile în prezent sunt descrise la punctele 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nici o recomandare privind doza.

### *Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6-18 ani*

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

La pacienți >50 kg doza uzuală este de 50 mg o dată pe zi. În cazuri excepționale doza poate fi ajustată până la maxim 100 mg o dată pe zi. Dozele zilnice de peste 1,4 mg/kg (sau peste 100 mg) nu au fost studiate la pacienții pediatrici.

Losartanul nu este recomandat pentru utilizare la copiii cu vârsta sub 6 ani, deoarece sunt disponibile date limitate la aceste grupuri de pacienți.

Nu este recomandat la copiii cu rata de filtrare glomerulară < 30 ml/ min / 1,73 m<sup>2</sup>, deoarece nu există date disponibile (vezi și pct. 4.4).

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

## Utilizarea la vârstnici

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

## **Mod de administrare**

Comprimatele de losartan trebuie înghițite cu un pahar cu apă.

Comprimatele de losartan pot fi administrate cu sau fără alimente.

Pentru acest medicament nu este posibilă obținerea dozelor de 12,5 mg și 25 mg losartan și aceste doze pot fi asigurate de alte medicamente.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 4.4 și 6.1.

Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Insuficiență hepatică severă.

Administrarea concomitentă a Talosan cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Hipersensibilitate

*Edem angioneurotic.* Pacienții cu edem angioneurotic 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 prima doză și după creșterea dozei, poate să apară la pacienții cu depleție de volum și/sau sodiu după tratament susținut cu diuretice, dietă cu restricție de sare, diaree sau vărsături. Astfel de stări trebuie corectate înaintea administrării losartan sau trebuie utilizată o doză de atac mai mică (vezi pct. 4.2). Acest lucru este, de asemenea, aplicabil la copiii cu vârste cuprinse 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 placebo (vezi pct. 4.8). De aceea, valorile concentrațiilor plasmatiche ale potasiului precum și clearance-ul creatininei trebuie monitorizate cu atenție, în special pacienții cu insuficiență cardiacă și cu un clearance al creatininei între 30-50 ml/ min trebuie monitorizați cu atenție.

Nu este recomandată utilizarea concomitentă cu losartan de 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 privind administrarea losartanului la pacienții cu insuficiență hepatică severă. De aceea, losartanul nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Losartanul nu este recomandat 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 mod particular, la pacienții a căror funcție renală este dependentă de sistemul renină-angiotensină-aldosteron, cum sunt cei cu insuficiență cardiacă severă sau disfuncție renală preexistentă). Ca și în cazul altor medicamente care afectează 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 ureei sanguine și creatininei serice, aceste modificări ale funcției renale putând 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 cu rata de filtrare glomerulară  $< 30 \text{ ml/ min/1,73 m}^2$  deoarece nu există date disponibile (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 condiții (febră, deshidratare) care pot duce la deteriorarea funcției renale.

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

### Transplant renal

Nu există experiență la pacienții care au suferit recent un transplant renal.

### Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu aldosteronism primar nu vor răspunde în general la medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, utilizarea comprimatelor cu losartan nu este recomandată.

### Boală coronariană și boală cerebrovasculară

Ca și în cazul oricărui medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienți cu afecțiune ischemică cardiovasculară și cerebrovasculară poate duce la infarct miocardic acut sau accident vascular cerebral.

### Insuficiență cardiacă

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

Există o experiență terapeutică insuficientă privind administrarea losartanului la pacienți cu insuficiență cardiacă asociată cu insuficiență renală severă, la pacienți cu insuficiență cardiacă severă (clasa IV NYHA) precum și la pacienți cu insuficiență cardiacă și aritmii cardiace simptomatice care pun viața în pericol. De aceea, losartanul trebuie utilizat cu precauție la aceste grupuri de pacienți. Losartanul trebuie utilizat cu precauție în combinație cu un betablocant (vezi pct. 5.1).

#### Stenoză de valvă mitrală și aortică, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

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

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

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului 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, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (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 blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

#### Sarcina

Tratamentul cu losartan nu trebuie început în timpul sarcinii. În afară de cazul în care continuarea tratamentului cu losartan este considerată esențială, la pacientele care intenționează să devină gravide trebuie să fie înlocuit cu tratamente 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 sunt aparent mai puțin eficienți în scăderea tensiunii arteriale la persoanele de rasă neagră decât la persoanele de altă rasă, posibil datorită unei prevalențe mai mari a valorilor scăzute ale reninei în rândul populației hipertensive de rasă neagră.

#### Excipienți

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

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme interacțiune**

Alte medicamente antihipertensive pot crește acțiunea hipotensivă a losartanului. Utilizarea concomitentă cu alte medicamente care induc hipotensiune arterială ca reacție adversă (cum sunt: antidepressive 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 fluconazol (inhibitor al CYP2C9) scade expunerea la metabolitul activ cu aproximativ 50%. S-a observat că tratamentul concomitent al losartanului cu rifampicină (inductor al enzimelor de metabolizare) a determinat o reducere cu 40% a concentrației plasmatice a metabolitului activ. Nu este cunoscută relevanța clinică a acestui efect. În cazul tratamentului concomitent cu fluvastatină (inhibitor slab al CYP2C9) nu s-a constatat nicio diferență privind expunerea.

Ca și în cazul altor medicamente care blochează angiotensina II sau efectele acesteia, administrarea concomitentă a altor medicamente care rețin 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 pot duce la creșterea potasiului seric. Administrarea concomitentă nu este recomandată.

În timpul administrării concomitente a litiului cu inhibitori ai ECA au fost raportate creșteri reversibile ale concentrațiilor serice ale litiului și toxicitate. Cazuri foarte rare au fost, de asemenea, raportate la administrarea antagoniștilor receptorilor de angiotensină II. Administrarea asociată a litiului cu losartan trebuie realizată cu prudență. În cazul în care această combinație se dovedește a fi esențială, în timpul utilizării concomitente se recomandă monitorizarea valorilor litiului seric.

În cazul în care antagoniștii de angiotensină II sunt administrați simultan cu medicamente AINS (de exemplu inhibitori selectivi de COX-2, acid acetilsalicilic la 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 funcție renală redusă 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.

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

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 aliskirenului, 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).

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Nu este recomandată utilizarea losartanului în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Este contraindicată utilizarea losartanului 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 nu poate fi exclusă o ușoară creștere a riscului. Deși nu există date epidemiologice controlate despre riscul administrării inhibitorilor receptorilor angiotensinei II (antagoniști ai receptorilor de angiotensină II), pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. În afară de cazul în care continuarea tratamentului cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II (ARA II) este considerată esențială, la pacientele care intenționează să devină gravide acesta trebuie să fie înlocuit cu tratamente 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.

Se cunoaște faptul că expunerea la tratamentul cu ARA II în timpul trimestrelor al doilea și al treilea de sarcină induce fetotoxicitate la om (funcție renală scăzută, oligohidramnios, întârzierea osificării craniene) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi și pct. 5.3).

Dacă expunerea la ARA II a avut loc din trimestrul al doilea de sarcină, se recomandă verificarea cu ultrasunete a funcției renale și a craniului.

Copiii ai căror mame au utilizat losartan trebuie observați cu atenție în ceea ce privește apariția hipotensiunii arteriale (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

### Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile informații cu privire la utilizarea de losartan în timpul alăptării, utilizarea losartanului nu este recomandată și sunt de preferat tratamente alternative cu profil de siguranță mai bine stabilit în timpul alăptării, în special în timpul alăptării unui copil nou-născut sau născut prematur.

#### 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 studii clinice după cum urmează:

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

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

Frecvența reacțiilor adverse enumerate mai jos este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 1. Frecvența reacțiilor adverse identificate în urma studiilor clinice controlate cu placebo și din experiența de după punerea pe piață**

Reacții adverse	Frecvența reacțiilor adverse după indicație				Altele
	Hipertensiune arterială	Pacienții hipertensivi cu hipertrofie ventriculară stângă	Insuficiență cardiac cronică	Hipertensiune arterială și diabet zaharat de tip 2 cu afectare renală	
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>					
anemie			frecvente		frecvență necunoscută
trombocitopenie					frecvență necunoscută
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>					
reacții de hipersensibilitate, reacții anafilactice, angioedem *, și vasculită **					rare
<b>Tulburări psihice</b>					

depresie					frecvență necunoscută
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>					
amețeli	frecvente	frecvente	frecvente	frecvente	
somnolență	mai puțin frecvente				
cefalee	mai puțin frecvente		mai puțin frecvente		
tulburări de somn	mai puțin frecvente				
paraestezii			rare		
migrene					frecvență necunoscută
disgeuzie					frecvență necunoscută
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>					
vertij	frecvente	frecvente			
tinitus					frecvență necunoscută
<b>Tulburări <u>cardiace</u></b>					
palpitații	mai puțin frecvente				
angină pectorală	mai puțin frecvente				
sincopă			rare		
fibrilație atrială			rare		
accident cerebrovascular			rare		
<b>Tulburări <u>vasculare</u></b>					
hipotensiune arterială (ortostatică) (inclusiv efecte ortostatice legate de doză) <sup>  </sup>	mai puțin frecvente		frecvente	frecvente	
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>					
dispnee			mai puțin frecvente		
tuse			mai puțin frecvente		frecvență necunoscută
<b>Tulburări <u>gastrointestinale</u></b>					
durere abdominală	mai puțin frecvente				
constipație	mai puțin frecvente				
diaree			mai puțin frecvente		frecvență necunoscută
greață			mai puțin frecvente		
vărsături			mai puțin frecvente		
<b>Tulburări hepatobiliare</b>					



pancreatită					frecvență necunoscută
hepatită					rare
modificări ale funcției hepatice					frecvență necunoscută
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>					
urticarie			mai puțin frecvente		frecvență necunoscută
prurit			mai puțin frecvente		frecvență necunoscută
erupție cutanată tranzitorie	mai puțin frecvente		mai puțin frecvente		frecvență necunoscută
fotosensibilitate					frecvență necunoscută
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>					
mialgie					frecvență necunoscută
artralgie					frecvență necunoscută
rabdomioliză					frecvență necunoscută
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>					
afectare renală			frecvente		
insuficiență renală			frecvente		
<b>Tulburări ale aparatului genital și ale sânului</b>					
disfuncție erectilă/impotență					frecvență necunoscută
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>					
astenie	mai puțin frecvente	frecvente	mai puțin frecvente	frecvente	
fatigabilitate	mai puțin frecvente	frecvente	mai puțin frecvente	frecvente	
edem	mai puțin frecvente				
stare generală de rău					frecvență necunoscută
<b>Investigații diagnostice</b>					
hiperkaliemie	frecvente		mai puțin frecvente †	frecvente ‡	
creșterea alanin aminotransferazei (ALT) §	rare				
creșterea ureei sanguine, a creatininei serice și a potasiului seric			frecvente		
hiponatremie					frecvență necunoscută
hipoglicemie				frecvente	

\* Inclusiv umflarea laringelui, glotei, fetei, buzelor, faringelui și/sau a limbii (determinarea obstrucției căilor respiratorii): la unii dintre acești pacienți angioedemul a fost raportat în antecedente în legătură cu administrarea de alte medicamente, inclusiv a inhibitorilor ECA.

\*\*Inclusiv purpura Henoch-Schonlein

‖ În special la pacienții cu depleție intravasculară, de exemplu, pacienții cu insuficiență cardiacă severă sau sub tratament cu diuretice în doze mari.

† Frecvente la pacienții care au primit 150 mg 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 comprimate de losartan și 3,4% dintre pacienții tratați cu placebo au dezvoltat hiperkaliemie > 5,5 mmol / l.

§ De obicei, rezolvate la întreruperea tratamentului.

Următoarele reacții adverse suplimentare au apărut mai frecvent la pacienții care au primit losartan față de placebo (frecvență necunoscută): dureri de spate, infecții ale tractului urinar și simptome asemănătoare gripei.

*Tulburări renale și ale căilor urinare:*

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

Copii și adolescenți

Profilul reacțiilor adverse pentru copii și adolescenți pare să fie similar celui observat la pacienții adulți. Datele cu privire la populația pediatrică 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

## **4.9 Supradozaj**

*Simptome ale intoxicației*

Sunt disponibile date limitate în ceea ce privește supradozajul la om. Cele mai probabile simptome, depinzând de gradul supradozajului, sunt hipotensiune arterială și tahicardie. Bradicardia ar putea să apară de la stimularea parasimpatică (vagală).

*Tratamentul intoxicației*

Dacă apare hipotensiunea arterială simptomatică, trebuie să fie instituit tratament de susținere. Măsurile terapeutice depind de timpul scurs de la ingestie și de severitatea simptomelor. Stabilizarea sistemului cardio-circulator trebuie realizată cu prioritate. 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 prin hemodializă.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

Losartanul este un antagonist oral sintetic al receptorilor de angiotensină II (tip AT<sub>1</sub>). Angiotensina II, un puternic vasoconstrictor, este principalul hormon activ al sistemului renină/angiotensină și un

determinant important al fiziopatologiei hipertensiunii arteriale. Angiotensina II se leagă de receptorul AT<sub>1</sub> 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 AT<sub>1</sub>. 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 bradikinină. 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 conduce la creșterea concentrațiilor angiotensinei II în plasmă. Chiar în condițiile acestor creșteri, sunt menținute activitatea antihipertensivă și scăderea concentrației plasmatice de aldosteron, indicând blocarea eficace a receptorului angiotensinei II. După întreruperea administrării de losartan, valorile ARP și angiotensinei II au scăzut în trei zile până la valorile inițiale.

Atât losartanul cât și principalul său metabolit activ prezintă o afinitate mult mai mare pentru receptorul AT<sub>1</sub> decât pentru receptorul AT<sub>2</sub>. 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 studii clinice controlate, administrarea losartanului o dată pe zi la pacienți cu hipertensiune arterială esențială ușoară până la moderată a determinat scăderi semnificative statistice ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice. Măsurarea tensiunii arteriale la 24 ore postdoză, comparativ cu 5-6 ore postdoză a demonstrat scăderea tensiunii arteriale pe o perioadă de 24 ore; ritmul natural diurn a fost păstrat. Scăderea tensiunii arteriale la sfârșitul perioadei dinaintea dozei următoare a fost 70-80% din efectul observat la 5-6 ore postdoză.

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

Eficacitatea losartanului este aceeași între bărbați și femei, între pacienți hipertensivi mai tineri (sub vârsta de 65 ani) și cei vârstnici.

#### Studiul LIFE

Studiul LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) a fost un studiu clinic randomizat, de tip triplu-orb, cu control 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 primi o dată pe zi losartan 50 mg sau atenolol 50 mg. 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 atenolol la 100 mg o dată pe zi. Alte antihipertensive, cu excepția inhibitorilor ECA, antagoniștilor angiotensinei II sau betablocantelor au fost adăugate dacă a fost necesar pentru a atinge tensiunea arterială țintă.

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

Obiectivul primar a fost compus din morbiditatea și mortalitatea cardiovasculare, măsurat fiind printr-o reducere a 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. Pentru pacienții care au atins obiectivul primar compus, tratamentul cu losartan a determinat o reducere a 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). Ratele pentru decesul de cauză cardiovasculară și pentru infarctul miocardic nu au prezentat diferențe semnificative între grupurile de tratament.

#### *Rasa*

În studiul LIFE, pacienții de rasă neagră tratați cu losartan s-au situat la risc mai mare de a prezenta obiectivul primar compus, cum ar fi un eveniment cardiovascular (de exemplu infarct cardiac, deces de cauză cardiovasculară) și în special accident vascular cerebral, comparativ cu pacienții de rasă neagră tratați cu atenolol. De aceea rezultatele observate la administrarea de losartan în comparație cu atenolol în cadrul studiului LIFE cu privire la morbiditatea/mortalitatea cardiovasculară nu se aplică pentru pacienții de rasă neagră 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 primit tratament 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 valoarea creatininei serice de 1,3-3,0 mg/dl au fost randomizați pentru a primi tratament cu losartan 50 mg o dată pe zi, doză crescută în funcție de efectul asupra tensiunii arteriale, sau 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 primit doza zilnică de 100 mg pentru 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 suplimentar, în funcție de necesitate. Pacienții au fost urmăriți pentru o perioadă de până la 4,6 ani (în medie 3,4 ani).

Obiectivul primar al studiului a fost un obiectiv compus reprezentat de dublarea valorii creatininei serice, insuficiența renală de stadiu terminal (necesitate de dializă sau transplant) sau deces.

Rezultatele au arătat că tratamentul cu losartan (327 evenimente), comparativ cu placebo (359 evenimente), a determinat o reducere a riscului cu 16,1% ( $p=0,022$ ) la pacienții care au atins obiectivul primar compus. Pentru următoarele componente individuale și combinate ale obiectivului primar, rezultatele au arătat o reducere semnificativă a riscului în grupul tratat cu losartan: reducerea riscului pentru dublarea valorii creatininei serice cu 25,3% ( $p=0,006$ ); reducerea riscului pentru insuficiența renală de stadiu terminal cu 28,6% ( $p=0,002$ ); reducerea riscului pentru insuficiența renală de stadiu terminal sau deces cu 19,9% ( $p=0,009$ ); reducerea riscului pentru dublarea valorii creatininei serice sau insuficiența renală de 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 similară a întreruperilor tratamentului datorită reacțiilor adverse care a fost comparabilă cu cea din grupul placebo.

#### Studiul HEAAL

Studiul HEAAL a fost un studiu clinic controlat efectuat la nivel mondial la 3834 pacienți cu vârste de 18 - 98 ani cu insuficiență cardiacă (clasa NYHA II-IV), care au tolerat tratament cu inhibitor al ECA.

Pacienții au fost randomizați pentru a primi losartan 50 mg sau 150 mg losartan o dată pe zi, pe un fond de terapie convențională fără inhibitori ai ECA.

Pacienții au fost urmăriți timp de peste 4 ani (mediu 4,7 ani). Obiectivul primar al studiului a fost un obiectiv compus din toate cauzele de deces sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă.

Rezultatele au arătat că tratamentul cu 150 mg losartan (828 evenimente), comparativ cu 50 mg losartan (889 evenimente), a determinat o reducere a riscului de 10,1% ( $p = 0.027$  interval de încredere 95% 0,82 – 0,99), la numărul de pacienți ce au ajuns la obiectivul final. Aceasta a fost atribuită în principal reducerii incidenței de spitalizare pentru insuficiență cardiacă. Tratamentul cu 150 mg losartan a redus riscul de spitalizare pentru insuficiență cardiacă cu 13,5% față de 50 mg losartan ( $p = 0,025$  interval de încredere 95% 0,76 – 0,98). Frecvența tuturor cauzelor de deces nu a fost semnificativ diferită între grupurile de tratament. Insuficiența renală, hipotensiunea arterială, hiperkaliemia au fost mai frecvente în grupul de 150 mg decât în grupul de 50 mg, dar aceste evenimente adverse nu au dus la întreruperea tratamentului în mod semnificativ mai mult în grupul de 150 mg.

#### Studiul 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 obiectivul primar 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 losartanului 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 captoprilului 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). Obiectivul primar 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 losartanul este superior captoprilului în ceea ce privește reducerea mortalității generale. Obiectivul primar 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 (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 datorită 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.

#### Blocarea duală a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

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 blocații ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocații 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.

### 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 o greutate corporală > 20 kg și o rată de filtrare glomerulară > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pacienții cu greutatea > 20 kg până la < 50 kg au primit zilnic losartan 2,5, 25 sau 50 mg, iar pacienții cu greutatea > 50 kg au primit zilnic losartan 5, 50 sau 100 mg. 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 scăzute în comparație cu grupul tratat cu doze medii (perioada I: -6,2 mmHg față de 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 față de -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 consistentă.

Aceste rezultate au fost confirmate în timpul perioadei II a studiului atunci când pacienții au fost randomizați să continue administrarea de losartan sau placebo, după trei săptămâni de tratament. Diferența între creșterea tensiunii arteriale comparativ cu placebo a fost mai mare la grupul tratat cu doze medii (6,70 mmHg la doza medie față de 5,38 mmHg la doza mai mare). Creșterea tensiunii arteriale diastolice a fost aceeași la pacienții care au primit placebo și la cei cărora a continuat să li se administreze cea mai mică doză de losartan în fiecare grup, sugerând încă o dată 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 în ceea ce privește reducerea morbidității și mortalității de cauză cardiovasculară.

La pacienții copii cu proteinurie hipertensivi (N = 60) și normotensivi (N = 246), efectul losartanului asupra proteinuriei a fost evaluat într-un studiu clinic în a 12-a săptămână de placebo și de control activ (amlodipină). Proteinuria a fost definită ca un raport urinar de proteine / creatinină  $\geq$  de 0,3. Pacienții hipertensivi (cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani) au fost randomizați pentru a primi fie losartan (n = 30) fie amlodipină (n = 30). Pacienți normotensivi (cu vârsta cuprinsă între 1 și 18 ani) au fost randomizați pentru a primi fie losartan (n = 122) fie placebo (n = 124). Losartan 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 o doză maximă de 5 mg pe zi).

În general, după 12 săptămâni de tratament, pacienții tratați cu losartan au prezentat o reducere semnificativă statistic față de valoarea inițială a proteinuriei de 36% față de creșterea de 1% în grupul placebo / amlodipină ( $p \leq 0,001$ ). Pacienții hipertensivi tratați cu losartan au cunoscut o reducere a proteinuriei față de valoarea inițială de -41,5% (95% ÎI -29,9; -51.1), comparativ cu +2,4% (95% ÎI -22.2; 14.1) în grupul amlodipină. Declinul în ambele tensiuni arteriale sistolice și diastolice a fost mai mare în grupul losartan (-5,5/-3,8 mmHg) față de grupul amlodipină (-0,1 / 0,8 mm Hg). La copii normotensivi o mică scădere a tensiunii arteriale a fost observată în grupul losartan (-3.7/-3,4 mm Hg), comparativ cu placebo. Nu a fost observată nici o corelație semnificativă între scăderea proteinuriei și a tensiunii arteriale, cu toate acestea este posibil ca scăderea tensiunii arteriale să fi fost responsabilă, în parte, pentru scăderea proteinuriei în grupul tratat cu losartan. Efectele pe termen lung de reducere a proteinuriei la copii nu au fost studiate.

Efectele pe termen lung ale losartanului la copiii cu proteinurie au fost studiate timp de până la 3 ani, în faza de extensie deschisă privind siguranța a aceluiasi studiu, în care toți pacienții care au încheiat studiul de 12 săptămâni de bază au fost invitați să participe. Un total de 268 pacienți au intrat în faza de extensie deschisă, și au fost re-randomizați pentru losartan (N = 134) sau enalapril (N = 134) și 109 pacienți au avut  $\geq 3$  ani de urmărire (obiectiv terminal prespecificat la  $\geq 100$  de pacienți cu 3 ani de urmărire în perioada de prelungire). Intervalele de doză de losartan și enalapril, acordate la discreția investigatorului, au fost 0,30 la 4,42 mg / kg / zi și 0,02 – 1,13 mg / kg / zi, respectiv. Dozele maxime zilnice de 50 mg pentru  $<50$  kg și 100 mg  $> 50$  kg nu au fost depășite pentru majoritatea pacienților în timpul fazei de prelungire a studiului. Pentru pacienții normotensivi (n = 205), enalapril a avut un efect mai mare numeric, comparativ cu losartan la proteinurie (-33,0% (95% ÎI -47,2; -15,0) versus -16,6% (95% ÎI -34,9; 6,8)), precum și pe RFG (9,4 (95% CI 0,4; 18,4) versus -4,0 (95% ÎI -13,1; 5,0) ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Pentru pacienții hipertensivi (n = 49), losartan a avut un efect numeric mai mare asupra proteinuriei (-44,5% (95% ÎI -64,8; -12,4) versus -39,5% (95% ÎI -62,5; -2,2)) și RFG (18,9 (95% CI 5,2; 32,5) versus -13,4 (95% ÎI -27,3; 0,6)) ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

În concluzie, rezultatele fazei de extensie a studiului privind siguranța au evidențiat că losartan a fost bine tolerat și a determinat scăderi durabile ale proteinuriei fără modificări semnificative ale ratei de filtrare glomerulară (RFG) pe o perioadă de peste 3 ani. Pentru pacienții normotensivi, (n=205), enalapril a avut un efect numeric mai mare comparativ cu losartan asupra proteinuriei (-33,0% (ÎI95%-47,2;-15,0) comparativ cu -16,6% (ÎI95% -34,9; 6,8)) și asupra RFG ( 9,4(ÎI95% 0,4; 18,4) comparativ cu (4,0 (ÎI95%-13,1; 5.0) ml/min/1,73m<sup>2</sup>)). Pentru pacienții hipertensivi (n=49), losartan a avut un efect numeric mai mare asupra proteinuriei (-44,5%) (ÎI95% -64,8; -12,4) comparativ cu -39,5% ) (ÎI95%-62,5; -2,2)) și asupra RFG (18,9(ÎI95% 5,2; 32,5) comparativ cu (-13,4) (ÎI95%-27,3; 0,6) ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Un studiu clinic deschis cu doză variabilă a fost efectuat pentru a studia siguranța și eficacitatea losartan la copii și adolescenți în vârstă de 6 luni la 6 ani, cu hipertensiune arterială. Un total de 101 de pacienți au fost randomizați pentru unul din cele trei doze de pornire diferite de losartan: 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 copii cu vârsta între 6 luni la 23 luni. Medicația de studiu a fost crescută la următorul nivel de doză la săptămânile 3, 6 și 9 pentru pacienții la care nu s-a obținut nivelul dorit a tensiunii arteriale și la care nu s-a administrat doza maximă de losartan (1,4 mg/kg/zi, fără să depășească 100 mg/zi).

Din cei 99 de pacienți tratați cu medicamente din studiu, 90 (90,9%) pacienți au continuat cu faza de extensie a studiului cu vizite de urmărire la fiecare 3 luni. Durata medie de tratament a fost de 264 zile.

Pe scurt, scăderea medie a tensiunii arteriale față de valoarea inițială a fost similară în toate grupurile de tratament (schimbare de la valoarea inițială în săptămâna 3 pentru TAS a fost -7.3, -7.6 și -6.7 mmHg pentru grupurile de doză mică, medie și mare; reducerea de la valoarea inițială în săptămâna 3 pentru TAD a fost -8.2, -5.1 și -6.7 mmHg pentru grupurile de doză mică, medie și mare). Cu toate

acestea, nu a existat nici un răspuns cu efect statistic semnificativ dependent de doză pentru TAS și TAD.

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

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbția

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.

### Distribuția

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

### Metabolizarea

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  $^{14}\text{C}$ , 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 afară de metabolitul activ se formează și metaboliți inactivi.

### Eliminarea

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 este excretată nemodificată prin urină și aproximativ 6% din doză este excretată prin urină sub formă de metabolit activ. Farmacocinetica losartanului și a metabolitului său activ evoluează liniar la 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 terminal de aproximativ 2 ore și, respectiv, 6-9 ore. În timpul administrării o dată pe zi a 100 mg, 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  $^{14}\text{C}$ , aproximativ 35%/43% din radioactivitate este regăsită în urină și 58%/50% în fecale.

### Caracteristici la pacienți

Concentrațiile plasmatice ale losartanului și ale metabolitului său activ observate la pacienți hipertensivi vârstnici nu sunt diferite în mod esențial față de cele înregistrate 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 plasmatiche ale losartanului și ale metabolitului său activ au fost de 5 ori, respectiv 1,7 ori mai mari decât cele observate la bărbați voluntari tineri (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Concentrațiile plasmatiche ale losartanului nu sunt afectate la pacienții cu un clearance al creatininei peste 10 ml/minut. Aria de sub curba concentrației plasmatiche (ASC) a losartanului este de aproximativ 2 ori mai mare la pacienții hemodializați comparativ cu pacienții cu funcția renală normală.

Concentrațiile plasmatiche ale metabolitului activ nu sunt afectate la pacienții cu insuficiență renală sau la pacienții hemodializați.

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

#### Farmacocinetica la pacienți copii și adolescenți

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

Rezultatele au arătat că metabolitul activ se formează din losartan la toate grupele de vârstă. Rezultatele au arătat parametrii farmacocinetici în general asemănători în urma administrării orale a losartanului 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. Expunerea la sugari/copii mici a fost comparativ mai mare.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice nu au evidențiat niciun pericol deosebit pentru oameni pe baza studiilor convenționale de farmacologie generală, genotoxicitate și potențial carcinogen. În studii de toxicitate cu doze repetate, administrarea de losartan a derminat o scădere a parametrilor celulelor sanguine roșii (eritrocite, hemoglobină, hematocrit), o creștere a valorii N-ureei serice, o scădere a greutății inimii (fără o corelație histologică) și modificări gastro-intestinale (leziuni ale membranei mucoase, ulcerații, eroziuni, hemoragii). Ca și în cazul altor substanțe care afectează în mod direct sistemul renină-angiotensină, s-a demonstrat că losartanul induce reacții adverse asupra stadiului final al dezvoltării fetale ducând la moarte fetală și malformații.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Nucleu

*Excipienți intragranulari:*

Celuloză microcristalină PH 112

Lactoză anhidră

Amidon pregelatinizat

Stearat de magneziu

*Excipienți extragranulari:*

Celuloză microcristalină PH 112

Amidon pregelatinizat

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Talc

Film

Opadry White 20 H 58983\*

\*conține  
Hipromeloză 2910 5cP  
Dioxid de titan (E 171)  
Propilenglicol  
Hidroxipropilceluloză  
Talc

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 2 blistere din PA-Al-PVC/Al a câte 14 comprimate filmate.

Cutie cu 3 blistere din PA-Al-PVC/Al a câte 10 comprimate filmate.

Cutie cu 2 folii din Al/PEJD a câte 14 comprimate filmate.

Cutie cu 3 folii din Al/PEJD a câte 10 comprimate filmate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Terapia SA  
Str. Fabricii, nr. 124, Cluj-Napoca, Romania

## **8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Talosan 50 mg comprimate filmate  
9637/2017/01-02-03-04

Talosan 100 mg comprimate filmate  
9638/2017/01-02-03-04

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Autorizare – Iulie 2008

Reînnoire – Ianuarie 2017

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2017