PËRMBLEDHJA E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I PRODUKTIT MEDICINAL

Lorista® 50 mg film tableta të mbështjellura
Lorista® 100 mg film tableta të mbështjellura

2. PËRBËRJA KUALITATIVE DHE KUANTITATIVE

1 film tableta e mbështjellur përmban 50 mg ose 100 mg losartan kaliumi.

Substanca ndihmëse me efekt të njohur: monohidrat laktoze.

	50 mg film tableta të mbështjellura	100 mg film tableta të mbështjellura
laktoza (në një tabletë)	54,7 mg	109,3 mg

Për listën e plotë të substancave ndihmëse shih seksionin 6.1.

3. FORMA FARMACEUTIKE

Film tableta të mbështjellura

Lorista 50 mg film tableta të mbështjellura: të rrumbullakëta, pak bikonvekse, të bardha me skaje të thyera dhe të shënuara në njërën anë. Vija ndarëse nuk është e dedikuar për ndarjen e tabletës.
Lorista 100 mg film tableta të mbështjellura: ovale, pak bikonvekse, të bardha.

4. KARAKTERISTIKAT KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

- Terapia e hipertensionit esencial tek të rriturit, adoleshentët dhe fëmijët e moshës 6 - 18 vjet.
- Terapia e sëmundjes së veshkëve tek pacientët e rritur me hipertension dhe diabet mellitus të llojit 2 me proteinurium ≥ 0,5 g/në ditë, si pjesë e terapisë antihipertenzive.
- Terapia e insuficiencës kronike të zemrës tek pacientët e rritur kur terapia me frenues angiotenzina e enzimit konvertues (frenuesit ACE inhibitorë) nuk është e përshtatshme për shkak të inkompatibilitetit, *dhe posaçërisht për shkak të prezencës së kollitjes*, ose për shkak të kontraindikacionit. Pacientët me insuficiencë të zemrës gjendja e të cilëve është stabilizuar me frenues ACE nuk guxojnë të kalojnë në terapinë me losartan. Pacientët duhet ta kenë të nxjerrë frakcionin e majtë ventrikular ≤ 40% dhe duhet të jenë klinikisht të qëndrueshëm dhe në terapi të caktuar të cilën e marrin për insuficiencën kronike të zemrës.
- Zvogëlimi i rrezikut për paraqitjen e sulmit në tru tek pacientët hipertenziv me hipertrofinë e majtë ventrikulare të vërtetuar me elektrokardiograf (EKG) (shih pjesën 5.1 LIFE studimi, Rasa).

4.2 Dozimi dhe mënyra e aplikimit

Dozimi

Hipertensioni
Doza fillestare e zakonshme dhe doza e mirëmbajtjes për shumicën e pacientëve është 50 mg një herë në ditë. Efekti maksimal antihipertenziv arrihet 3 - 6 javë pas fillimit të terapisë. Tek disa pacientë mund të arrihet efekti i dobishëm shtesë nëse doza rritet në 100 mg një herë në ditë (në mëngjes). Lorista mund të aplikohet njëkohësisht me barnat tjera antihipertenzive (shih pjesët 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1), posaçërisht me diuretikë (p.sh. hidroklorotiazid).

Pacientët hipertenziv me llojin II të diabet melitusit me proteinuri ≥ 0,5 g/në ditë
Doza fillestare e zakonshme e barit Lorista është 50 mg një herë në ditë. Pas një muaji nga fillimi i terapisë doza mund të rritet në 100 mg një herë në ditë nëse është e nevojshme, duke marrë parasysh vlerat e tensionit të gjakut. Losartan mund të aplikohet njëkohësisht me barnat tjera antihipertenzive (për shembull: diuretikët, bllokuesit e kanaleve të kalciumit, bllokuesit alfa dhe beta, dhe barnat me efekt qendror), si dhe me insulinën dhe barna të tjera antihiperglikemike më shpesh të përdorura(për shembull: derivatet sulfonilure, glitazoni dhe frenuesit e glukozidazës).

Insuficienca e zemrës
Doza fillestare e zakonshme e losartan tek pacientët me insuficiencë të zemrës është 12,5 mg një herë në ditë. Doza duhet të titrohet në intervalet javore (p.sh. 12,5 mg në ditë, 25 mg në ditë, 50 mg në ditë, 100 mg në ditë deri te doza maksimale prej 150 mg në ditë), dhe varësisht nga ajo se sa është pacienti tolerant ndaj terapisë.

Zvogëlimi i rrezikut nga sulmi në tru tek pacientët me hipertension krahas hipertrofisë së majtë ventrikulare të provuar me EKG
Doza e zakonshme e barit është 50 mg losartan në ditë. Varësisht nga vlera e tensionit të gjakut, efekti mund të rritet duke shtuar doza të vogla të hidroklorotiazidit dhe/ose me rritjen e dozës së barit në 100 mg një herë në ditë.

Popullatat e veçanta

Përdorimi tek pacientët me vëllim intravaskular të zvogëluar
Tek pacientët me vëllim intravaskular të zvogëluar (p.sh. ata të cilët janë trajtuar me doza të larta të diuretikëve) duhet shqyrtuar dozën fillestare prej 25 mg një herë në ditë (shih pjesën 4.4).

Përdorimi tek pacientët me dëmtim të veshkëve dhe te pacientët në hemodializë
Nuk nevojitet përshtatja fillestare e dozës tek pacientët me dëmtim të veshkëve dhe te pacientët në hemodializë.

Përdorimi tek pacientët me dëmtim të mëlçisë
Tek pacientët të cilët në anamnezë kanë të dhënat për dëmtimin e funksionit të mëlçisë, duhet shqyrtuar zbatimin e dozës më të ulët. Nuk ekziston përvoja terapeutike tek pacientët me dëmtim të rëndë të mëlçisë. Prandaj losartan është kundërindikues tek pacientët me dëmtim të rëndë të mëlçisë (shih seksionet 4.3 dhe 4.4).

Popullata pediatrike
Ka të dhëna të kufizuara për efikasitetin dhe sigurinë e losartan te fëmijët dhe adoleshentët e moshave 6 - 18 vjeç për trajtimin e hipertensionit (shih seksionin 5.1). Janë të disponueshme të dhëna të kufizuara farmakokinetike për fëmijët me hypertension të moshës mbi një muaj (shih seksionin 5.2).

Për pacientët të cilët mund ti gëlltitin tabletat, doza e rekomanduar është 25 mg një herë në ditë tek pacientët me peshë trupore prej >20 kg deri < 50 kg. (Në kushtet e jashtëzakonshme, doza mund të rritet deri në dozën maksimale prej 50 mg një herë në ditë). Doza mund të rritet në bazë të përgjigjes së tensionit të gjakut.

Tek pacientët me peshë trupore > 50 kg, doza e zakonshme është 50 mg një herë në ditë. Në rastet e jashtëzakonshme doza mund të rritet deri në dozën maksimale prej 100 mg një herë në ditë. Dozat mbi 1,4 mg/kg të masës trupore (që kalojnë dozën prej 100 mg) në ditë, nuk janë hulumtuar në popullatën pediatrike.

Losartan nuk i preferohet fëmijëve nën moshën 6 vjeç sepse të dhënat janë të kufizuara për këtë grup të pacientëve.

Losartan nuk i preferohet fëmijëve tek të cilët shpejtësia glomerulare e filtrimit është < 30 ml/min/1,73 m^2 ngase nuk ekzistojnë të dhënat për këtë grup të pacientëve (shih pjesën 4.4).

Losartan gjithashtu nuk i preferohet fëmijëve me dëmtim të funksionit të mëlçisë (shih pjesën 4.4).

Përdorimi tek pacientët e moshuar
Ndoshta do të duhet të shqyrtohet fillimi i terapisë me dozën prej 25 mg tek pacientët mbi moshën 75 vjeç, zakonisht nuk duhet të përshatet doza tek pacientët e moshuar.

Mënyra e përdorimit

Tabletat Losartan duhet të gëlltiten me sasi të mjaftueshme të ujit.
Lorista mund të përdoret me ose pa ushqim.

4.3 Kundërindikacionet

Mbindjeshmëria ndaj substancës aktive ose ndonjërën nga substancat ndihmëse të theksuara në pjesën 6.1.
Tremujori i dytë dhe i tretë i shtatzënisë (shih pjesët 4.4 i 4.6).
Dëmtimi i rëndë i funksionit të mëlçisë.
Lorista nuk duhet të përdoret njëkohësisht me barin aliskiren tek pacientët me diabet mellitus ose dëmtim të veshkës (shpejtësia glomerulare e filtrimit - GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (shih seksionin 4.5 dhe 5.1).

4.4 Paralajmërimet e posaçme dhe masat e kujdesit gjatë përdorimit të barit

Ndjeshmëria
Angioedema. Nevojitet monitorimi me kujdes i pacientëve tek të cilët më herët është lajmëruar angioedema (ënjtje e fytyrës, buzëve, fytit dhe/ose gjuhës) (shih seksionin 4.8).

Hipotensioni dhe çekuilibrimi i elektrolitëve dhe lëngjeve
Tek pacientët me vëllim të zvogëluar të qarkullimit ose nivel të ulët të natriumit, për shkak të terapisë intensive me diuretikë, zvogëlimin e futjes së kripërave, diarre ose të vjella, mund të vijë deri te paraqitja e hipotensionit simptomatik, posaçërisht para fillimit të terapisë ose rritjes së dozës. Para fillimit të terapisë me losartan nevojitet të korrigjohen gjendjet e tilla ose ta fillojmë terapinë me doza më të ulëta (shih seksionin 4.2). Kjo vlen edhe për fëmijët e moshës prej 6 deri në18 vjet.

Çekuilibrimi i elektrolitëve
Çekuilibrimi i elektrolitëve është i shpeshtë tek pacientët me insuficiencë të veshkës, me ose pa diabet, dhe nevojitet të korrigjohet. Në studimin klinik në të cilin kanë marrë pjesë pacientë me diabet melitus lloji 2 dhe nefropati, frekuenca e hiperkaliemisë ka qenë më e madhe në grupin e pacientëve të cilët kanë marrë losartan në krahasim me grupin placebo (shih pjesën 4.8). Prandaj nevojitet që me kujdes ta përcjellim nivelin e kaliumit në plazmë dhe vlerat e klirens kreatinës, posaçërisht tek pacientët me insuficiencë të zemrës dhe tek pacientët me klirensin e kreatininës në mes 30 dhe 50ml/min.

Nuk preferohet përdorimi i njëkohshëm i losartan me diuretikë të cilët e kursejnë kaliumin, suplementët e kaliumit dhe kripërat të cilat përmbajnë kalium (shih seksionin 4.5).

Dëmtimi i funksionit të mëlçisë

Tek pacientët me funksionin e dëmtuar të mëlçisë rekomandohet aplikimi i dozave më të ulëta të barit, në bazë të të dhënave farmakokinetike të cilat tregojnë se përqendrimi i losartan në plazmë është dukshëm më i rritur se sa tek pacientët me cirozë të mëlçisë. Nuk kemi përvojë terapeutike me aplikimin e losartanit tek pacientët me shkallë të lartë të dëmtimit të funksionit të mëlçisë. Prandaj losartan nuk guxon të jepet tek këta pacientë (shih gjithashtu pjesën 4.2, 4.3 dhe 5.2).

Losartan nuk guxon të aplikohet tek fëmijët me funksion të mëlçisë së dëmtuar (shih pjesën 4.2).

Dëmtimi i funksionit të veshkëve
Si pasojë e sistemit të frenimit të renin-angiotenzinës janë të mundshme ndryshimet e konsiderueshme në funksionin e veshkëve, përfshirë edhe insuficiencën e veshkëve (kjo është posaçërisht e rëndësishme për pacientët funksioni i veshkëve i të cilëve varet nga sistemi renin-angiotensin-aldosteron, siç janë pacientët me insuficiencë të rëndë të zemrës ose mosfunksionim ekzistues të veshkëve). Si edhe te aplikimi i barnave tjera të cilat ndikojnë në sistemin reninangiotenzin-aldosteron, janë regjistruar rastet e rritjes së nivelit të ureas dhe serum kreatininës tek pacientët me stenozë bilaterale të arterieve renale tek pacientët me një veshkë. Këto ndryshime të funksionit mund të jenë reverzibile pas ndërprerjes së aplikimit të medikamentit. Losartan duhet të përdoret me kujdes tek pacientët të cilët kanë stenozë bilaterale të arterieve të veshkëve ose stenozë të arteries së njërës veshkë e cila është në funksion.

Përdorimi i barit tek pacientët pediatrik me funksion të dëmtuar të veshkës

Losartan nuk përdoret te fëmijët tek të cilët shpejtësia glomerulare e filtrimit është<30 ml/min/1,73 m^2 për shkak të mungesës së të dhënave (shih seksionin 4.2).
Gjatë terapisë me losartan nevojitet kontrollimi i rregulltë i funksionit të veshkës sepse mund të vijë deri te përkeqësimi i saj. Kjo është posaçërisht në rastin kur ekzistojnë gjendjet tjera (ethe, dehidrim) të cilat mund ti kontribojnë dëmtimit të veshkës.

Është treguar se përdorimi shoqërues i losartan dhe frenuesve ACE dëmton funksionin e veshkës. Prandaj përdorimi i njëkohshëm i tyre nuk rekomandohet (shih pjesën 4.5).

Transplantimi i veshkëve
Nuk ka përvoja me përdorimin e losartan tek pacientët me transplantim të veshkëve.

Hiperaldosteronizimi primar
Pacientët me aldosteronizimin primar nuk reagojnë në antihipertenziv të cilët veprojnë përmes frenimit të sistemit renin-angiotenzinë. Prandaj përdorimi i losartanit tek ata nuk rekomandohet.

Sëmundjet koronare dhe sëmundjet cerebrovaskulare
Si edhe te përdorimi i antihipertenzivëve tjerë, ulja e shprehur e tensionit arterik mund të sjellë deri te paraqitja e infarktit të miokardit respektivisht shllogu tek pacientët me ishemi kardiovaskulare respektivisht sëmundje cerebrovaskulare.

Insuficienca e zemrës
Tek pacientët me insuficiencë të zemrës, me ose pa dëmtim të veshkëve, ekziston rreziku nga hipotensioni i rëndë dhe (zakonisht akut) dëmtimi i funksionit të veshkëve, siç është rasti edhe te pëdorimi i barnave të tjera të cilat veprojnë përmes sistemit renin-angiotenzin.

Nuk ka përvoja të mjaftueshme terapeutike me përdorimin e losartanit tek pacientët me insuficiencë të zemrës dhe insuficiencë përcjellëse të rëndë të veshkëve; tek pacientët me insuficiencë të rëndë të zemrës (NYHA IV); si dhe tek pacientët me insuficiencë të zemrës të aritmive të zemrës të rrezikshme për jetë. Prandaj duhet të jemi të kujdesshëm gjatë përdorimit të losartan te këta pacientë. Gjithashtu, me kujdes duhet të përdoret losartan në kombinim me beta-bllokuesit (shih seksionin 5.1).

Stenoza e aortës dhe mitrale, kardiomiopatia hipertrofike opstruktive
Si edhe gjatë përdorimit të vazodilatatorëve tjerë, është i domosdoshëm kujdesi gjatë përdorimit të losartan tek pacientët me stenozë të aortës ose mitrale si dhe me kardiomiopati hipertrofike opstruktive.

Shtatzënia
AIIRA nuk duhet filluar gjatë shtatzënisë. Pacientët të cilët planifikojnë shtatzëni duhet kaluar në terapi tjetër antihipertenzive, me profil adekuat të sigurisë, përveç nëse vlerësohet se vazhdimi i terapisë me AIIRA është i domosdoshëm. Kur të konfirmohet shtazënia, nevojitet menjëherë të ndërpritett përdorimi i losartan dhe të përdoren antihipertenzivë të tjerë (shih seksionin 4.3 i 4.6).

Paralajmërimet tjera dhe masat e kujdesit
Siç është vërejtur edhe te përdorimi i frenuesve ACE, losartan dhe antagonistët e angiotenzinës janë më pak efikase në uljen e tensionit arterik tek pacientët e racës së zezë, sigurisht për shkak të frekuencës më të madhe të nivelit të reninës në këtë popullatë.

Bllokimi i dyfishtë i sistemit renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)
Ekzistojnë dëshmi se aplikimi shoqërues i frenuesve ACE, bllokuesve të receptorëve të angiotenzinës II ose aliskirenët rritin rrezikun nga hipotensioni, hiperkalemia dhe zvogëlimi i funksionit të veshkëve (përfshirë edhe insuficiencën akute të veshkëve). Prandaj nuk rekomandohet bllokimi i dyfishtë i RAAS me përdorimin e kombinuar të bllokuesve të receptorëve të angiotenzinës II (ARB) ose aliskiren (shih seksionin 4.5 dhe 5.1).
Nëse konsiderohet se bllokimi i dyfishtë është absolutisht i domosdoshëm, ajo duhet të jetë nën mbikqyrjen e mjekut specialistë dhe duhet rregullisht të kontrollohet funksioni i veshkëve, të matet niveli i elektrolitëve dhe tensioni i gjakut. Frenuesit ACE dhe bllokuesit e receptorëve të angiotenzinës II nuk guxojnë të përdoren njëkohësisht tek pacientët me nefropati diabetike.

Eksipientët
Bari Lorista përmban laktozë. Pacientët me sëmundje të rrallë trashëguese intolerante në galaktozë, mungesë të total laktazës ose thithje të vogël të glukozës-galaktozës nuk guxojnë ta përdorin këtë bar.

4.5 Interaksionet me barnat tjera dhe llojet tjera të interaksionit

Përdorimi i antihipertensivëve tjerë mund të forcojë efektin hipotensiv të losartan. Përdorimi shoqërues me barnat të cilët mund të shkaktojnë hipotension si efekt anësor (si antidepresivët triciklik, antipsikotikët, baklofen, amifostin) rritë rrezikun nga paraqitja e hipotensionit.

Losartan metabolizohet në mënyrë predominante përmes citokromit P450(CYP)2C9 deri tek metaboliti aktiv i acidit karboksil. Në një hulumtim klinik është vërtetuar se flukonazoli (frenues CYP2C9) zvogëlon ekspozimin e metabolitit aktiv afërsisht për 50%. Gjithashtu është vërtetuar se përdorimi i njëkohshëm i losartanit dhe rifampicinës (induktor i enzimeve metabolike) zvogëlon plazmën e përqëndrimit të metabolitit aktiv për 40%. Rëndësia klinike e këtyre rezultateve nuk është e njohur. Përdorimi shoqërues me fluvastatinë (frenues i dobët CYP2C9) nuk ka shkaktuar ndryshime në ekspozimin e metabolitit aktiv.

Ashtu siç është rasti edhe me barnat tjera të cilat bëjnë bllokimin e angiotenzinës II ose efektet e tij, përdorimi i njëkohshëm i losartan me barna të cilat përmbajnë kalium (p.sh. diuretikët të cilët e kursejnë kaliumin: amilorid, triamteren, spironolakton), rrisin nivelin e kaliumit (p.sh. heparina) ose suplementët e kaliumit dhe kripërave mund të rrisin nivelin e kaliumit. Përdorimi i njëkohshëm i këtyre barnave nuk rekomandohet.

Gjatë përdorimit shoqërues të litiumit dhe frenuesve të ACE janë lajmëruar rastet e rritjes kalimtare të përqëndrimit të litiumit dhe serumit edhe të toksicitetit. Shumë rrallë, raste të tilla janë regjistruar edhe gjatë përdorimit të antagonistëve të receptorëve të angiotenzinës II. Nevojitet kujdes gjatë përdorimit të losartanit me litiumin. Nëse përdorimi shoqërues i tyre konsiderohet i domosdoshëm, nevojitet kontrollimi i rregullt i përqëndrimit të litiumit në serum.

Kur antagonistët e receptorëve të angiotenzinës II përdoren njëkohësisht me NSAIL (frenuesit selektiv COX-2, NSAIL joselelektiv dhe acidi acetilsalicilik në dozat antiinflamatore) është i mundshëm zvogëlimi i efektit antihipertenziv. Përdorimi i njëkohshëm i antagonistëve të receptorëve të angiotenzinës II ose diuretikëve me NSAIL mund ta përkeqësojnë funksionin e veshkëve, madje të shkaktojnë insuficiencë akute të veshkëve, dhe të rritin nivelin e kaliumit, posaçërisht tek pacientët me funksion të dobët ekzistues të veshkëve. Ky kombinim i barnave nevojitet të përdoret me kujdes, posaçërisht tek pacientët e moshuar. Pacientët duhet të fusin sasi të mjaftueshme të ujit dhe nevojitet të bëhet kontrollimi periodik i funksionit të veshkëve.

Të dhënat nga studimet klinike kanë treguar për bllokim të dyfishtë të sistemit të renin-angiotenzin aldosteronit (RAAS) me zbatimin e terapisë së kombinuar të frenuesve ACE, bllokuesve të receptorëve të angiotenzinës II ose aliskirenit të lidhur me frekuencën e madhe të efekteve anësore siç janë hipotensioni, hiperkalemia dhe zvogëlimi i funksionit të veshkëve (duke përfshirë edhe insuficiencën e veshkëve) në krahasim me përdorimin e agjentëve reagues RAAS (shih seksionet 4.3, 4.4 i 5.1).

4.6 Fertiliteti, shtatzënia dhe laktacioni

Shtatzënia

Përdorimi i AIIRA nuk rekomandohet në tremujorin e parë të shtatzënisë (shih seksionin 4.4). Përdorimi i AIIRA në tremujorin e dytë dhe të tretë të shtatzënisë është i kundërindikuar (shih seksionin 4.3 dhe 4.4).

Të dhënat epidemiologjike për rrezikun teratogjen gjatë përdorimit të frenuesve ACE në tremujorin e pare të shtatzënisë nuk kanë qenë bindëse; megjithatë, nuk mund të përjashtohet ekzistimi i rrezikut të vogël. Edhe pse nuk ekzistojnë të dhënat e kontrolluara epidemiologjike të cilat do të tregojnë për rrezikun gjatë përdorimit të antagonistëve të receptorëve të angiotenzinës II (AIIRA), është e mundur të ekzistojë një rrezik i tillë. Pacientët të cilat planifikojnë shtatzëni duhet të kalojnë në terapinë tjetër antihipertenzive, me profil të konfirmuar të sigurisë, nëse megjithatë vazhdojnë të përdorin antagonistë të receptorëve të angiotenzinës II, nuk konsiderohet e domosdoshme. Kur të konfirmohet shtatzënia, është e domosdoshme ndërpreja e përdorimit të losartanit dhe fillohet me aplikimin e antihipertensivëve tjerë.

Është e njohur se antagonistët e receptorëve të angiotenzinës II që përdoren në tremujorin e dytë dhe të tretë ekspozojnë fetotoksicitet (funksion i dobësuar renal, oligohidramnioni, kockëzim i ngadalësuar i kafkës) dhe toksicitet neonatal (insuficienca e veshkëve, hipotension, hiperkaliemi) (shih seksionin 5.3).

Nëse ekspozimi ndaj losartan ndodhë në tremujorin e dytë të shtatzënisë, nevojitet kontrollimi me ultrazë i funksionit të veshkëve dhe kockave të kafkës.

Tek të posalindurit nënat e të cilave kanë përdorur losartan nevojitet monitorimi me kujdes për shkak të hipotensionit të mundshëm (shih seksionin 4.3 dhe 4.4).

Të ushqyerit me gji

Nuk ekzistojnë informacione për përdorimin e losartan gjatë të ushqyerit me gji, arsyeja pse përdorimi i tij nuk rekomandohet. Këshillohet futja e terapisë alternative antihipertensive, me profil më të mire të sigurisë, posaçërisht nëse pacienti ushqen me gji të posalindurin ose fëmijën e lindur para kohës.

4.7 Ndikimi në aftësitë e drejtimit të automjetit dhe përdorimi i makinave

Nuk janë zhvilluar studime që testojnë aftësitë psikofizike të pacientëve të cilët përdorin losartan. Megjithatë, duhet të kemi parasysh se gjatë përdorimit të cilit do antihipertenziv mund të vijë deri te paraqitja e marramendjes ose trullosjes, posaçërisht në fillim të aplikimit të barit ose rritjes së dozës.

4.8 Efeket anësore

Losartan është testuar në këto studime klinike:

- Në studimet klinike të kontrolluara > 3,000 pacientë më të moshuar se 18 vjet dhe më shumë me hipertension esencial
- Në studimet klinike të kontrolluara në 177 pacientë hipertenziv pediatrik të moshës 6 deri 16 vjet
- Studimi i kontrolluar klinik në > 9000 pacientë hipertenziv me hipertrofinë e majtë ventrikulare të moshës 55 deri 80 vjet (shih LIFE studimin - pjesa 5.1)
- Studimi i kontrolluar klinik në > 7700 pacientë të rritur me insuficiencë kronike të zemrës (shih ELITE I, ELITE II dhe HEAAL studimet - pjesa 5.1)
- Studimi i kontrolluar klinik në > 1500 pacientë më të vjetër se 31 vjet, me diabet lloji 2 dhe proteinuri (shih studimin RENAAL pjesa 5.1)

Në këto studime klinike efekti anësor më i shpeshtë ka qenë marramendja.

Frekuenca e efekteve anësore të përmendura është definuar në përputhje me rregullën në vijim: shumë shpesh (≥1/10); shpesh (≥ 1/100 deri < 1/10); periodikisht (≥ 1/1000 deri < 1/100); rrallë (≥ 1/10 000 deri < 1/1000), shumë rrallë (<1/10 000) dhe e panjohur (nuk mund të vlerësohet në bazë të të dhënave në dispozicion).

Tabela 1. Frekuenca e reaksioneve të padëshiruara e vlerësuar në bazë të studimeve klinike të kontrolluara-placebo dhe përvojës së postmarketingut

Efekti anësor	**Frekuenca e efektit anësor sipas indikacioneve**				**Të tjera**
	Hipertensioni	**Pacientët hipertenziv me hipertrofinë e majtë ventrikulare**	**Insuficienca kronike e zemrës**	**Hipertensioni dhe diabeti lloji 2 me sëmundje të veshkës**	**Përvoja e postmarketingut**
Çrregullimi në nivelin e gjakut dhe sistemit limfatik					
anemia			shpesh		e panjohur
trombocitopenia					e panjohur
Çrregullimi i sistemit imun					

reaksioni hipertenziv, reakcioni anafilaktik, angioedema*, vaskuliti**					rrallë
Çrregullimet psikiatrike					
depresioni					e panjohur
Çrregullimi i sistemit nervor					
trullosja	shpesh	shpesh	shpesh	shpesh	
përgjumja	periodikisht				
kokëdhimbja	periodikisht		periodikisht		
çrregullimi i gjumit	periodikisht				
parestezia			rrallë		
migrena					e panjohur
çrregullimi i dëgjimit dhe shijes					e panjohur
Çrregullimi në nivelin e veshit dhe qendrës për barazpeshën					
marramendja	shpesh	shpesh			
tinnitus					e panjohur
Çrregullimet kardiologjike					
palpitacione	periodikisht				
angina pektoris	periodikisht				
sinkopa			rrallë		
fibrilimi atrial			rrallë		
aksidenti cerebrovaskular			rallë		
Çrregullime vaskulare					
(hipotensioni ortostatik) (përfshirë efektin ortostatik varësi-dozet)‖	periodikisht		shpesh	shpesh	
Çrregullimet respiratore, torakale dhe mediastinale					
dispnea			periodikisht		
kollitje			periodikisht		e panjohur
Çrregullimet gastrointestinal					
dhimbje në gjoks	periodikisht				
kapsllëk	periodikisht				
diarrea			periodikisht		e panjohur
të përziera			periodikisht		
të vjella			perodikisht		
Çrregullimet hepatobilare					
pankreatitisi					e panjohur
hepatitis					rrallë
çregullimi i funksionit të mëlçisë					e panjohur
Çrregullimet në nivelin e lëkurës dhe indit nënlëkuror					
urtikaria			periodikisht		e panjohur

kruarje			periodikisht		e panjohur
skuqje	periodikisht		periodikisht		e panjohur
fotosenzitivieti					e panjohur
Çrregullimet skeleto-muskulare dhe indit lidhor					
mialgjia					e panjohur
artralgjia					e panjohur
rabdomioliza					e panjohur
Çrregullimet në nivelin e veshkës dhe sistemin urinar					
dëmtimi i veshkës			shpesh		
insuficienca e veshkës			shpesh		
Çrregullimet e sistemit reproduktiv dhe në gji					
mosfunksionimi erektil/ impotenca					e panjohur
Çrregullimet e përgjithshme dhe reaksionet në vendin e përdorimit					
dobësia e përgjithshme	periodikisht	shpesh	periodikisht	shpesh	
lodhje	periodikisht	shpesh	periodikisht	shpesh	
edem	periodikisht				
dobësi					e panjohur
Hulumtimet					
hiperkalemia	shpesh		periodikisht†	shpesh‡	
rritja e alanine aminotransferazës (ALT)§	rrallë				
niveli i lartë i uresë, kreatininës dhe kaliumit			shpesh		
hiponatremia					e panjohur
hipoglikemia				shpesh	

* Përfshirë ënjtjen e laringut, glotisit, fytyrës, buzëve, faringut dhe/ose gjuhës (duke shkaktuar pengimin e kalimit të ajrit); tek disa pacientë angioedema lajmërohet edhe më herët gjatë përdorimit të barnave tjera

** Përfshirë frenuesit ACE dhe purpurën Henoch-Schonlein

|| Posaçërisht tek pacientët me vëllim të zvogëluar të qarkullimit (p.sh. pacientët me insuficiencë të rëndë të zemrës ose në terapi me doza të mëdha të diuretikëve)

† Shpesh tek pacientët të cilët kanë marrë 150 mg në vend të 50 mg losartan

‡ Në studimin klinik në të cilin kanë marrë pjesë pacientët me diabet lloji 2 dhe nefropati, hiperkaliemi > 5,5mmol/L është lajmëruar tek 9,9% e pacientëve të trajtuar me losartan dhe 3,4% te pacientët të cilët kanë marrë placebo

§ Zakonisht reverzibil pas ndërprerjes së përdorimit të barit.

Reaksionet tjera anësore janë lajmëruar shpesh tek pacientët të cilët kanë përdorur losartan në krahasim me placebo (frekuenca e panjohur): dhimbje në shpinë, infeksion i traktit urinar, simptoma të ngjajshme me gripin.

Çrregullimet urinare dhe të veshkëve:

Si pasojë e frenimit të sistemit të renin-angiotenzin-aldosteronit janë të mundshme ndryshimet në funksionin e veshkëve përfshirë insuficiencën e veshkëve tek pacientët me faktorë të rrezikut; këto ndryshime mund të jenë reverzibile pas ndërprerjes së përdorimit të barit (shih seksionin 4.4).

Popullata pediatrike
Profili i reaksioneve anësore tek fëmijët është i ngjajshëm si edhe te pacientët e rritur. Të dhënat në popullatën pediatrike janë të kufizuara.

Regjistrimi i efekteve anësore
Paraqitja e dyshimeve për efekte anësore pas marrjes së lejes për barin është me rëndësi. Me këtë mundësohet monitorimi i vazhdueshëm i raportit të dobisë dhe rrezikut të barit. Punëtorët shëndetësor duhet të lajmërojnë çdo dyshim të efekteve anësore në këtë bar, përmes sistemit nacional për raportim.

4.9 Mbidozimi

Simptomet e intoksicitetit
Të kufizuara janë të dhënat për mbidozimin në popullatën humane. Manifestimi më i mundshëm i mbidozimit është hipotensioni dhe tahikardia. Për shkak të stimulimit parasimpatik (vagal) mund të vijë deri te paraqitja e bradikardisë.

Trajtimi i intoksicitetit
Nëse shfaqet hipotension simptomatik, duhet të fillohet trajtimi mbështetës.
Trajtimi varet nga koha kur është marrë bari dhe shkalla e simptomeve. Prioritet është stabilizimi i sistemit kardiovaskular. Pas përdorimit oral të barit, është indikuar përdorimi i dozës adekuate të qymyrit aktiv. Pas kësaj, nevojitet monitorimi me kujdes i parametrave të funksioneve vitale dhe, nëse është e domosdoshme, të korrigjohen.
As losartan dhe as metabolitët e tij aktiv nuk mund të largohen me hemodializë.

5. TË DHËNAT FARMAKOLOGJIKE

5.1 Të dhënat farmakodinamike

Grupi farmakoterapeutik: barnat të cilët veprojnë në sistemin renin-angiotensin, antagonistë angiotensin II, ATC kod: C09CA01.

Losartan është antagonistë i receptorëve të angiotenzinës II, sintetik, oral (lloji AT_1). Angiotenzina II, vazokonstriktorë i fuqishëm, është hormon aktiv primar i sistemit renin-angiotenzin dhe faktor i rëndësishëm i hipertensionit patofiziologjik. Angiotenzina II lidhet për receptorin AT_1 i cili gjendet në inde të ndryshme (p.sh. muskujt e lëmuar të enëve të gjakut, gjëndrat mbiveshkore, veshkat, zemra) dhe inicon disa funksione të rëndësishme biologjike, përfshirë vazokonstrikcionin dhe lirimin e aldosteronit. Angiotenzina II gjithashtu stimulon përhapjen e qelizave të muskujve të lëmuar.

Losartan në mënyrë selektive bllokon receptorët AT_1. Është treguar se në *in vitro* dhe në kushtet *in vivo* losartani dhe metaboliti farmakologjik aktiv i tij acidi karboksilik E-3174 bllokojnë të gjitha aktivitetet relevante fiziologjike të angiotenzins II, pavarësisht nga prejardhja e tij dhe mënyra e sintezës.

Losartan nuk shfaq efekte antagoniste, dhe as nuk bllokon receptorët tjerë hormonal ose kanalet e jonit të rëndësishëm për rregullimin e funksionit kardiovaskular. Përveç kësaj, losartan nuk frenon enzimin ACE (kininaz II) i cili zbërthen bradikininën. Si pasojë, nuk potencon efektet anësore që përcillen me bradikininë.

Gjatë përdorimit të losartan, si pasojë e eliminimit të reagimeve negative përmes të cilit angiotenzina II vepron në sekrecionin e reninës, vjen deri te rritja e aktiviteteve të reninës në plazmë (PRA). Rritja e PRA sjell deri tek rritja e angiotenzinës II në plazmë. Pavarësisht nga kjo rritje, mbahet aktiviteti antihipertenziv dhe shtypja e përqëndrimit të aldosteronit në plazmë, që tregon për bllokadën efikase të receptorëve të angiotenzinës II.
Pas ndërprerjes së terapisë me losartan, vlerat e PRA dhe angiotenzinës II kthehen në nivelin normal brenda tri ditëve.

Losartan dhe metaboliti kryesor aktiv i tij kanë afinitet shumë më të madhë për AT_1 se sa për receptorin AT_2. Metaboliti aktiv tregon 10 deri 40 herë aktivitet më të madh në krahasim me losartanin e shprehur në raportin peshë-peshës (w/w).

Studimet për hipertensionin
Në studimet e kontrolluara klinike, përdorimi i losartanit një herë në ditë tek pacientët me hipertension mesatar dhe të butë sjell deri te ulja e konsiderueshme statistike e tensionit arterik sistolik dhe diastolik. Matja e tensionit arterik 24 orë pas futjes së barit në krahasim me matjet 5 - 6 orë pas futjes së barit, kanë treguar se mbanë efektin hipotenziv gjatë 24 orëve; ritmi normal ditorë i tensionit arterik mbetet i pandryshuar. Ulja e tensionit arterik në fund të intervalit të dozimit është 70 - 80% në krahasim me efektin e tensionit i cili arrihet 5 - 6 orë pas përdorimit të barit (efektit„rebound“). Pavarësishtë nga ajo që dukshëm zvogëlon tensionin arterik, losartan nuk ka efekt të rëndësishëm klinik në ritmin e zemrës.

Losartan është njësoj efikas si te femrat edhe te meshkujt, tek të rinjtë (nën 65 vjet) dhe pacientët e moshuar.

Studimi LIFE
Studimi LIFE (*Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension – përdorimi i losartan me qëllim të uljes së hipertensionit*) është i randomizuar, studimi i verbër-i trefishtë me kontrollim aktiv në të cilin kanë marrë pjesë 9193 pacientë hipertenziv të moshës 55 deri 80 vjet me hipertrofinë e majtë ventrikulare të dokumentuar me EKG. Pacientët janë randomizuar në dy grupe të cilët kanë marrë losartan 50 mg një herë në ditë ose atenolol 50 mg një herë në ditë. Te pacientët tek të cilët nuk është arritur ulja e dëshiruar e tensionit arterial (në vlerat < 140/90 mmHg) së pari është shtuar hidroklorotiazidi (12,5 mg), dhe pastaj nëse ka qenë e domosdoshme, doza e barit të cilin e kanë marrë (losartani respektivisht atenolol) është rritur në 100 mg një herë në ditë. Antihipertenzivët tjerë, me përjashtim të frenuesve ACE, antagonistëve të receptorëve të angiotenzinës II dhe beta bllokuesve, janë shtuar nëse kjo ka qenë e domosdoshme që të arrihet tensioni arterial i dëshiruar.

Koha mesatare e monitorimit të pacientëve ka qenë 4,8 vjet.

Parametrat primar të efikasitetit farmakodinamik kanë qenë morbiditeti dhe mortaliteti nga sëmundjet kardiovaskulare të matura si zvogëlim i kombinuar i incidencës së vdekjes, goditja në tru dhe infarkti i miokardit kanë qenë të ngjajshëm tek të dy grupet e pacientëve. Përdorimi i losartanit për 13,0% ka zvogëluar rrezikun nga paraqitja e dukurisë së kombinuar të rezultatit primar në krahasim me atenolol (p = 0,021; 95%CI 0,77 - 0,98). Ky zvogëlim i rrezikut para së gjithash ka pasur të bëjë me zvogëlimin e incidencës së goditjes në tru. Përdorimi i losartanit për 25% e ka zvogëluar rrezikun nga paraqitja e shllogut në krahasim me atenolol (p = 0,001; 95%CI 0,63 - 0,89). Frekuenca e vdekjes kardiovaskulare dhe infarktit të miokardit nuk ka bërë dallime të dukshme te këto dy grupe të pacientëve.

Rasa
Në studimin LIFE është vërejtur se te pacientët me ngjyrë të zezë në terapi me losartan është dukshëm rreziku më i madh nga rezultati i kombinuar p.sh. ngjarjet kardiovaskulare (infarkti i miokardit, vdekja kardiovaskulare), dhe posaçërisht nga goditja në tru në krahasim me pacientët e rasës së zezë të

trajtuar me atenolol. Prandaj rezultatet e lartëpërmendura të studimit LIFE për përparësitë e losartanit ndaj atenololit në kuptimin e morbiditetit kardiovaskular/mortalitetit nuk kanë të bëjnë me pacientët e rasës së zezë me hipertension dhe hipertrofinë e majtë ventrikulare.

Studimi RENAAL
Studimi RENAAL (*Reduction of Endpoints in NIDDM with the AIIRA Losartan – zvogëlimi i frekuencës së rezultatit tek pacientët me insulinë të pavarur DM me përdorimin e losartan) është* studim i kontrolluar klinik i realizuar në shumë qendra në të gjithë botën në 1513 pacientë me llojin 2 të diabetit dhe proteinurisët, me ose pa hipertension. Gjithsejt 751 pacientë kanë marrë losartan.

Qëllimi i studimit ka qenë që të tregojë ekzistimin e efektit nefroprotektiv të losartan kaliumit i cili tejkalon benefitin i cili arrihet me uljen e tensionit të gjakut.

Pacientët me proteinuri dhe vlerat e kreatininës në serum ndërmjet 1,3 i 3,0 mg/dl janë randomizuar në dy grupe: njëri grup ka marrë losartan në dozë prej 50 mg një herë në ditë (doza është dedikuar sipas nevojës për ta arritur efektin e kënaqshëm antihipertenziv), ndërsa grupi placebo; pacientët nga të dy grupet kanë marrë terapinë konvencionale antihipertenzive, përveç frenuesve ACE dhe antagonistëve të receptorëve të angiotenzinës II.

Rekomandimi për hulumtuesit në studim ka qenë se doza e losartan mund të rritet sipas nevojës deri në 100 mg një herë në ditë; 72% e pacientëve dozen prej 100 mg e kanë marrë gjatë pjesës më të madhe të kohëzgjatjes së studimit. Në të dy grupet ka qenë i lejuar përdorimi i antihipertenzivëve tjerë sipas nevojës, si shtesë e terapisë (diuretikët, antagonistët e kalciumit, bllokuesit alfa dhe beta si hipertenzivët veprues qendror). Pacientët janë përcjellur në periudhën maksimale prej 4,6 vjet (koha mesatare e monitorimit 3,4 vjet).

Rezultati primar i studimit ka qenë rezultati i kombinuar i cili ka përfshirë vlerat e dyfishuara të kreatininës në serum, fazën terminale të insuficiencës së veshkëve (nevoja për dializë ose transplantim) ose vdekja.

Rezultatet e studimit kanë treguar se përdorimi i losartanit (327 ngjarje) në krahasim me placebon (359 ngjarje) ka zvogëluar rrezikun prej rezultatit të kombinuar primar për 16,1% (p = 0,022). Rezultatet gjithashtu kanë treguar zvogëlim të konsiderueshëm të rrezikut në grupin e pacientëve të trajtuar me losartan për këto rezultate individuale dhe të kombinuara: zvogëlimi i rrezikut nga dyfishimi i vlerave të kreatininës në serum për 25,3% (p = 0,006); zvogëlimi i rrezikut nga faza terminale e insuficiencës së veshkëve për 28,6% (p = 0,002); zvogëlimi i rrezikut nga faza terminale e insuficiencës ose vdekja për 19,9% (p = 0,009); 21,0% zvogëlimi i rrezikut nga dyfishimi i vlerës së kreatininës në serum ose faza terminale e insuficiencës së veshkëve (p = 0,010). Shkalla e vdekshmërisë nga çfarëdo shkaku nuk është dalluar dukshëm, konfirmon fakti se shkalla e ndërprerjes së terapisë si pasojë e reagimeve anësore në këtë grup nuk ka dalluar dukshëm në krahasim me grupin i cili ka marrë placebo.

Studimi HEAAL
Studimi HEAAL (*Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan – evaluimi i Insuficiencës së zemrës si rezultat i përdorimit të losartan*) është studim i kontrolluar klinik i realizuar në shumë qendra të botës në 3834 pacientë të moshës prej 18 deri 98 vjet me insuficiencë të zemrës (NYHA klasa II-IV) të cilët nuk e tolerojnë terapinë e frenuesve ACE. Pacientët janë randomizuar në dy grupe dhe kanë marrë losartan në dozë prej 50 mg një herë në ditë, respektivisht losartan në dozën prej 150 mg, si dhe terapinë tjetër antihipertenzive sipas nevojës (përveç fenuesve ACE).

Pacientët janë përcjellur gjatë periudhës më të gjatë se 4 vjet (koha mesatare e monitorimit 4,7 vjet). Rezultati primar i studimit ka qenë rezultati i kombinuar i cili ka përfshirë vdekjen nga cili do shkaktarë ose hospitalizimi për shkak të insuficiencës së zemrës.

Rezultatet kanë treguar se përdorimi i losartan në dozë prej 150 mg (828 ngjarje) në krahasim me dozën prej 50 mg (889 ngjarje) për 10,1% zvogëlon rrezikun nga rezultati i kombinuar primar (p = 0,027; 95%CI 0,82 - 0,99). Ky rezultat kryesisht ka pasur të bëjë me zvogëlimin e frekuencës të hospitalizimit për shkak të insuficiencës së zemrës. Përdorimi i losartanit në dozën prej 150 mg ka zvogëluar rrezikun prej hospitalizimit si pasojë e insuficiencës për 13,5% në krahasim me përdorimin e 50 mg losartan (p = 0,025; 95%CI 0,76 - 0,98). Shkalla e vdekshmërisë nga cili do shkaktarë nuk është dalluar dukshëm në mes të dy grupeve.

Në grupin e pacientëve të cilët kanë marrë 150 mg losartan shpesh është lajmëruar dëmtimi i veshkëve, hipotensioni dhe hiperkaliemia, por megjithatë dukuria e këtyre reaksioneve anësore nuk ka sjellur deri te ndërprerja e shpeshtë e terapisë në këtë grup prej 150 mg.

Studimi ELITE I dhe ELITE II
Në studimin ELITE i cili ka zgjatur 48 javë dhe ka përfshirë 722 pacientë me insuficiencë të zemrës (NYHA klasa II-IV) nuk janë vërejtur dallime në mes të pacientëve të cilët kanë marrë losartan në krahasim me pacientët të cilët kanë marrë kaptopril në kuptimin e rezultatit primar i cili ka nënkuptuar ndryshime afatgjate të funksionit të veshkës.
Vërejtjet nga studimi ELITE I, se losartani në krahasim me kaptopril zvogëlon rrezikun me pasoja vdekjeprurëse, nuk janë konfirmuar në studimin ELITE II të realizuara më vonë, që është sqaruar në vazhdim të tekstit.

Në studimin ELITE II janë krahasuar losartan në dozën prej 50 mg një herë në ditë (doza fillestare12,5 mg, e shtuar në 25 mg dhe në fund 50 mg një herë në ditë) dhe kaptopril 50 mg tri herë në ditë (doza fillestare 12,5 mg, pastaj e shtuar në 25 mg dhe në fund 50 mg tri herë në ditë). Rezultati primar i këtij studimi prospektiv ka qenë pasoja e vdekjes nga i cili do shkaktarë.

Në këtë studim janë përcjellur 3,152 pacientë me insuficiencë të zemrës (NYHA klasa II-IV) gjatë periudhës prej gati dy vjet (koha mesatare e monitorimit 1,5 vjet) për ta vërtetuar nëse losartani është superior në krahasim me kaptopril në kuptimin e zvogëlimit të rrezikut me pasoja vdekjeprurëse nga cili do shkaktarë. Rezultati primar i studimit nuk ka treguar dallim të dukshëm statistikor ndërmjet losartanit dhe kaptopril në kuptimin e zvogëlimit të rrezikut me pasoja vdekjeprurëse.

Në të dyja këto studime të cilat kanë qenë komparative, (dhe jo placebo-të kontrolluara) në pacientët me insuficiencë të zemrës, toleranca ndaj losartanit ka qenë më e mirë në krahasim me tolerancën ndaj kaptoprilit që është manifestuar me shkallën dukshëm më të ulët të ndërprerjes së barit për shkak të efekteve anësore dhe paraqitjen dukshëm më të rrallë të kollitjes.

Në studimin ELITE II është vërejtur rritja e vdekshmërisë në nëngrupin e vogël të pacientëve (22% nga numri i përgjithshëm) të cilët si terapi shtesë kanë marrë beta bllokues.

Bllokimi i dyfishtë i sistemit renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)
Dy studime të mëdha, të randomizuara dhe të kontrolluara (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) kanë testuar përdorimin e kombinuar të frenuesve ACE dhe bllokuesve të receptorëve të angiotensinës II.

ONTARGET është studim i realizuar te pacientët me histori të sëmundjes kardiovaskulare ose cerebrovaskulare, me diabet të llojit 2 melitus të shoqëruar me dëmtimin e konfirmuar të organeve. VA NEPHRON-D ka qenë studim te pacientët me diabet melitus lloji 2 dhe nefropati diabetike.

Këto studime nuk kanë treguar efekte të dobishme me rëndësi në rezultatin renal dhe/ose kardiovaskular dhe mortalitet, përderisa është vërejtur rrezik i shtuar për paraqitjen e hiperkalemisë, dëmtimit akut të veshkëve dhe/ose hipotensionit në krahasim me monoterapinë. Duke marrë parasysh cilësitë e ngjajshme farmakodinamike, këto rezultate gjithashtu janë relevante për frenuesit tjerë ACE dhe bllokuesit e receptorëve të angiotensinës II.
Prandaj, frenuesit ACE dhe bllokuesit e receptorëve të angiotensinës II nuk duhet aplikuar njëkohësisht tek pacientët me nefropati diabetike.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) është studim i cili ka qenë i dizajnuar ashtu që të testohet dobia e terapisë së shtuar aliskiren, terapisë standarde me frenuesit ACE ose bllokues tek pacientët me diabet melitus lloji 2 dhe sëmundjen kronike të veshkëve, sëmundjet kardiovaskulare ose të dyja bashkë. Studimi është ndërprerë më herët për shkak të rrezikut të shtuar për paraqitjen e rezultateve të padëshirura. Vdekja kardiovaskulare dhe sulmi në tru kanë qenë numerikisht shumë më të shpeshtë në grupin me aliskiren se sa në grupin placebo, ndërsa ngjarjet e padëshiruara dhe ngjarjet serioze anësore (hiperkalemia,hipotensioni dhe çrregullimi i funksionit të veshkës) shumë më shpesh janë regjistruar në grupin me aliskiren në krahasim me grupin placebo.

Popullata pediatrike

Hipertensioni pediatrik
Efekti antihipertenziv i losartan është konfirmuar në studimin klinik në të cilin kanë marrë pjesë 177 pacientë hipertenziv pediatrik të moshës prej 6 deri 16 vjet, të masës trupore > 20 kg dhe filtrimit glomerular > 30 ml/min/1,73 m^2. Pacientët masa trupore e të cilëve është ndërmjet 20 dhe 50 kg kanë marrë 2,5 mg, 25 mg ose 50 mg losartan në ditë, derisa pacientët masa trupore e të cilëve është > 50 kg kanë marrë 5 mg, 50 mg ose 100 mg losartan në ditë. Në fund të javës së tretë, përdorimi i losartan një herë në ditë ka zvogëluar vlerat bazike të tensionit arterial në dozim-në mënyrë të varur.

Në përgjithësi, ekziston lidhja në mes të dozës së përdorur dhe përgjigjes. Lidhja në mes të dozës dhe përgjigjes është e dukshme gjatë krahasimit të grupeve me dozat e ulëta dhe të mesme (periudha I: - 6,2 mmHg vs - 11,65 mmHg), por nuk është e shprehur gjatë krahasimit të grupeve me dozat e mesme dhe të larta (periudha I: - 11,65 mmHg vs – 12,21 mmHg). Dozat më të ulëta të aplikuara në studim, 2,5 mg dhe 5 mg (të cilat i përgjigjen dozës ditore prej 0,07 mg/kg) nuk kanë efekt adekuat antihipertenziv.

Këto rezultate janë konfirmuar në fazën II të testimit, kur pacientët, pas tri javësh të trajtimit, janë randomizuar në dy grupe – njëra ka vazhduar të marrë losartan, ndërsa grupi i dytë placebo. Dallimet në vlerat e tensionit arterial në krahasim me placebo kanë qenë më të shprehura tek pacientët të cilët kanë marrë dozën mesatare të losartanit (6,70 mmHg doza mesatare vs 5,38 mmHg doza e lartë). Rritja e vlerave bazike të tensionit arterial diastolik ka qenë e barabartë tek pacientët të cilët kanë marrë placebo në krahasim me pacientët të cilët kanë marrë dozën më të ulët të losartanit, çka gjithashtu tregon se këto doza të vogla të losartanit nuk kanë efekt të kënaqshëm antihipertenziv.

Nuk është studiuar ndikimi afatgjatë i përdorimit të losartan në rritjen, pubertetin dhe zhvillimin e përgjithshëm të fëmijëve. Gjithashtu, nuk është vërtetuar në mënyrë definitive terapia afatgjate me losartan në fëmijëri në uljen e shkallës së morbiditetit dhe mortalitetit kardiovaskular.

Në studimin klinik 12-javor me placebo dhe kontrollin aktiv (amlodipin), i cili është realizuar tek hipertenzivët (N = 60) dhe normotenzivët (N = 246) të fëmijëve me proteinuri, është testuar efekti i losartanit në proteinuri. Proteinuria është definuar si marrëdhënie e proteinës në urinë dhe kreatininë ≥ 0,3. Pacientët hipertenziv (të moshës 6 deri 18 vjet) janë randomizuar në dy grupe të cilat kanë marrë losartan (n = 30) respektivisht amlodipinë (n = 30). Pacientët normotenziv (të moshës 1 deri 18 vjet) janë randomizuar në grupet të cilat kanë marrë losartan (n = 122) ose placebo (n = 124). Losartan

është aplikuar në dozat prej 0,7 mg/kg deri 1,4 mg/kg (respektivisht deri në dozën maksimale prej 100 mg në ditë). Amlodipina është aplikuar në dozat prej 0,05 mg/kg deri 0,2 mg/kg (deri në dozën maksimale prej 5 mg në ditë).

Pas 12 javësh trajtimi, tek pacientët të cilët kanë marrë losartan ka ardhur deri te zvogëlimi i dukshëm statistikor i proteinurisë prej 36% në krahasim me vlerat fillestare, në krahasim me placebo respektivisht me grupin amlodipin në të cilin proteinuria është rritur për 1% ($p \leq 0,001$). Tek pacientëtë hipertenziv të cilët kanë marrë losartan, vlerat e proteinurisë janë zvogëlur për -41,5% (95%CI -29,9; - 51,1) derisa në grupin e kontrolluar i cili ka marrë amlodipinë janë rritur për 2,4% (95%CI - 22,2; 14,1). Zvogëlimi si te tensioni sistolik ashtu edhe te ai diastolik ka qenë më i shprehur në grupin i cili ka marrë losartan (- 5,5/- 3,8 mmHg) në krahasim me grupin i cili ka marrë amlodipinë (-0,1/+0,8). Tek fëmijët normotenziv gjithashtu është vërejtur ulja e tensionit arterial (-3,7/-3,4 mmHg) në krahasim me placebo. Nuk është vërejtur lidhshmëria në mes të zvogëlimit të proteinurisë dhe tensionit arterial, por është e mundshme që ulja e tensionit arterial pjesërisht ti ketë kontribuar uljes së proteinurisë tek pacientët e trajtuar me losartan. Efektet afatgjate të zvogëlimit të proteinurisë tek fëmijët nuk janë testuar.

5.2 Të dhënat farmakokinetike

Resorbimi
Pas përdorimit oral, losartani resorbohet mirë dhe iu nënshtrohet metabolizmit pas kalimit të parë nëpër mëlçi, me çrast krijohet metaboliti aktiv i acidit karboksilik, si dhe metabolitët tjerë joaktiv. Biodisponueshmëria sistemike e losartanit është përafërsisht 33%. Përqëndrimi maksimal i losartanit dhe metabolitit të tij aktiv arrihet, mesatarisht, pas 1 orë, respektivisht pas 3 - 4 orësh.

Shpërndarja
Losartan dhe metabolitët e tij janë ≥ 99% të lidhur për proteinat e plazmës, para se gjithash me albuminën. Vëllimi i shpërndarjes së losartanit është 34 litra.

Biotransformimi
Rreth 14% e aplikimit intravenoz ose oral të losartanit konvertohet në metabolit aktiv. Pas aplikimit oral dhe intravenoz të losartan kaliumit të regjistruar i cili ka të bëjë para së gjithash me izotopin radioaktiv ^{14}C, radioaktivitetin në plazmën qarkulluese të losartanit dhe metabolitëve aktiv. Konverzioni minimal i losartan në metabolit aktiv shihet tek rreth 1% e individëve të testuar.

Përveç metabolitëve aktiv, formohen edhe metabolitët joaktiv.

Eliminimi
Plazma e klirensit të losartan dhe metabolitit të tij aktiv është rreth 600 ml/min, respektivisht 50 ml/min. Klirens losartani i veshkëve dhe metaboliti aktiv është rreth 74 ml/min, respektivisht 26 ml/min. Pas aplikimit oral të losartanit, rreth 4% e dozës së futur sekretohet në mënyrë të pandryshueshme pëmes urinës, derisa rreth 6% e dozës sekretohet në formë të metabolitit aktiv. Farmakokinetika e losartanit dhe metabolitit aktiv është lineare gjatë përdorimit oral të losartan kaliumit në dozat deri 200 mg.

Pas aplikimit oral, plazma e përqëndrimit të losartanit dhe metabolitit të tij aktiv bjen në mënyrë poliekseponenciale, me gjysëm terminalin e eliminimit prej 2 orëve, repektivisht 6 - 9 orë. Gjatë aplikimit të dozës prej 100 mg një herë në ditë, as losartani as metaboliti i tij aktiv nuk akumulohen në plazmë në masë të konsiderueshme.

Losartani dhe metabolitët e tij eliminojnë me ekskrecion biliarë dhe urinarë. Pas aplikimit oral/intravenoz të losartanit të etiketuar me izotopin radioaktiv ^{14}C, rreth 35/43% e radioaktivitetit detektohet në urinë, ndërsa 58/50% në feces.

Karakteristikat tek pacientët
Përqëndrimet e losartan në plazmë dhe të metabolitit aktiv nuk dallohen tek pacientët e moshuar në krahasim me pacientët hipertenziv me të rinjë.

Është vërejtur se përqendrimi i losartan në plazmë tek femrat me hipertension është deri në dy herë më i madh në krahasim në meshkujt, derisa dallime të ngajshme nuk janë vërejtur në përqëndrimet e metabolitit aktiv. Tek pacientët me cirozë të butë ose të matur të mëlçisë të shkaktura nga alkooli, përqëndrimet e losartanit në plazmë dhe të metabolitit aktiv kanë qenë 5 herë respektivisht 1,7 herë më të mëdha në krahasim me vullnetarët e rinj të gjinisë mashkullore (shih pjesën 4.2 dhe 4.4).

Përqëndrimet e losartan në plazmë nuk janë ndryshuar tek pacientët me klirens të kreatininës më shumë se 10 ml/min. AUC (PIK) i losartan është rreth dy herë më i madh tek pacientët në hemodializë në krahasim me pacientët të cilët kanë funksionin normal të veshkëve.

Nuk ka ndryshime në përqëndrimin e metabolitit aktiv tek pacientët me funksion të dëmtuar të veshkëve dhe të pacientëve në hemodializë.

As losartani as metabolitët aktiv të tij nuk mund të largohen me hemodializë.

Farmakokinetika tek pacientët pediatrik
Farmakokinetika e losartan është testuar tek 50 pacientë hipertenziv pediatrik të moshës prej 1 muaj deri në 16 vjet, pas aplikimit oral të losartanit në dozën prej afërsisht 0,54 deri 0,77 mg/kg, një here në ditë (dozat mesatare).
Rezultatet kanë treguar se në të gjitha grupmoshat vjen deri te formimi i metabolitit aktiv. Parametrat farmakokinetike të losartan ja përafërsisht të njëjta pas aplikimit oral të barit tek foshnjat dhe fëmijët e vogël, fëmijët parashkollorë dhe moshat shkollore dhe adoleshentët.
Ndërmjet grupmoshave nuk ekzistojnë dallime të konsiderueshme në parametrat farmakokinetike të metabolitit aktiv. Këto dallime janë statistikisht të rëndësishme gjatë krahasimit të fëmijëve të moshës parashkollore me adoleshentët. Ekspozimi i barit tek foshnjat dhe fëmijët e vegjël është relativisht e lartë.

5.3 Të dhënat paraklinike për sigurinë e barit

Të dhënat paraklinike nuk tregojnë ekzistimin e rrezikut të posaçëm për shëndetin e njerëzve, bazuar në hulumtimet konvencionale të farmakologjisë së përgjithshme, genotoksicitetit dhe potencialit kancerogjen. Në studimet e toksicitetit të dozave të përsëritura përdorimi i losartan sjell deri te zvogëlimi i numrit të eritrociteve, zvogëlimi i hemoglobinës dhe hematokritit, rritja e nivelit të ureas dhe serumit dhe rritja periodike e kreatininës së serumit, zvogëlimi i peshës së zemrës (pa ndryshime adekuate histologjike) dhe ndryshimet gastrointestinale (lezionet e cipës së mukozës, ulcerat, erozioni, hemoragjitë). Si edhe substancat tjera të cilat në mënyrë direkte veprojnë në sistemin renin-angiotenzin, edhe losartan vepron negativisht në zhvillimin e mëvonshëm të fetusit, duke shkaktuar vdekjen e fetusit dhe keqformim.

6. TË DHËNAT FARMACEUTIKE

6.1 Lista e substancave ndihmëse

- *Bërthama e tabletës:*
amidon misri
amidon i prexhelatinizuar
celulozë mikrokristaline (E460)

silika koloidale anhidër (E551)
stearate magnezi (E470b)
pluhur celuloze (E460)
monohidrat laktoze
- *Film mbështjellësi:*
hipromelozë (E464)
talk (E553b)
propilen glikol (E1520)
dioksid titani (E171)

6.2 Inkompatibiliteti

Nuk është e aplikueshme.

6.3 Afati i përdorimit

Lorista 50 mg film tableta të mbështjellura: 5 vjet
Lorista 100 mg film tableta të mbështjellura: 5 vjet

6.4 Masat e posaçme të paralajmërimit gjatë ruajtjes

Lorista 50 mg film tableta të mbështjellura:
Të ruhet në temperaturë deri 30°C.
Ruajeni në paketim origjinal të mbrojtur nga lagështia.

Lorista 100 mg film tableta të mbështjellura:
Të ruhet në temperaturë deri 30°C.

6.5 Natyra dhe përmbajtja e ambalazhit

Lorista 50 mg film tableta të mbështjellura
Blister: 28 film tableta të mbështjellura (2 blistera prej14 tableta), në kuti.

Lorista 100 mg film tableta të mbështjellura
Blister: 28 film tablet të mbështjellura (2 blistera nga 14 tableta), në kuti.

6.6 Masat e posaçme të kujdesit gjatë asgjësimit të materialit

Nuk ka kërkesa të posaçme gjatë asgjësimit.
Secilin bar të papërdorur ose materialin e mbeturinave duhet asgjësuar në përputhje me rregullat lokale në fuqi.

7. BARTËS I AUTORIZIMIT

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

8. NUMRI(AT) E AUTORIZIMIT

PMA 187/24/03/2017, RMA 1310/18/07/2018

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

9. DATA E AUTORIZIMIT TË PARË DHE DATA E RINOVIMIT TË LEJËS

Data e autorizimit të parë: 22/03/2007, 18/07/2013

Data e ripërtrirjes së fundit: 24/03/2017, 18/07/2018

10. DATA E REVIZIONIT TË TEKSTIT

Mars, 2023.